UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 23

# ETUDES ET RECHERCHES HISTOPHYSIOLOGIQUES SUR LA VITAMINE A

## *Référence particulière au comportement du tube digestif chez l'animal carencé ou en survitaminose*

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

**Présentée et soutenue publiquement en mars 1951**

PAR

**Raymond SARDOU**

**Pharmacien**

**Ancien Assistant à la Faculté**

*Membres du Jury*

MM. CAUJOLLE, *Président.*

MÉRIEL..... } *Assesseurs.*

BAISSET..... }

BIMES.....

M. LAPORTE, *Suppléant.*

TOULOUSE

LES ARTISANS DE L'IMPRIMERIE

DOULADOURE

9, rue des Gestes

—

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 N° 23

# ETUDES ET RECHERCHES HISTOPHYSIOLOGIQUES SUR LA VITAMINE A

## *Référence particulière au comportement du tube digestif chez l'animal carencé ou en survitaminose*

## THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

**Présentée et soutenue publiquement en mars 1951**

PAR

**Raymond SARDOU**

**Pharmacien**

**Ancien Assistant à la Faculté**

*Membres du Jury* { MM. CAUJOLLE, *Président.*
MÉRIEL..... } *Assesseurs.*
BAISSET..... }
BIMES.....
M. LAPORTE, *Suppléant.*

TOULOUSE

LES ARTISANS DE L'IMPRIMERIE

DOULADOURE

9, rue des Gestes

—

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

# FACULTÉ MIXTE DE MÈDECINE ET DE PHARMACIE

## TABLEAU DU PERSONNEL

| | |
|---|---|
| Doyen | MM. LEFEBVRE. |
| Assesseur | BRUSTIER. |
| Doyens honoraires | GORSE, CALVET. |

## PROFESSEURS HONORAIRES

| | | |
|---|---|---|
| MM. RISPAL. | MM. MÉRIEL. | MM. GARIPUY. |
| LAFFORGUE. | CLERMONT. | RIBAUT. |
| | SERR. | VALLOIS. |

## PROFESSEURS

| | |
|---|---|
| Clinique de neurologie et de psychiatrie | MM. RISER. |
| Clinique médicale | TAPIE, ROQUES. |
| Clinique obstétricale | GUILHEM. |
| Physiologie | SOULA. |
| Clinique chirurgicale et du Cancer | DUCUING. |
| Physique biologique et médicale | BUGNARD. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | NANTA. |
| Chimie et Toxicologie | BRUSTIER. |
| Pathologie générale et médecine expérimentale | SENDRAIL. |
| Clinique chirurgicale et gynécologie | LEFEBVRE. |
| Anatomie | LAZORTHES. |
| Histoire naturelle | DELAS. |
| Clinique médicale infantile et puériculture | SOREL (R.). |
| Pharmacie | CAUJOLLE. |
| Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose | MOREL. |
| Bactériologie, hygiène, médecine sociale | ANDRIEU. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | VIRENQUE. |
| Clinique des maladies des voies urinaires | FABRE (P.). |
| Matière médicale | VINCENT. |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | MÉRIEL (P.). |
| Anatomie pathologique | FABRE (Jacques). |
| Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale | CALVET. |
| Clinique ophtalmologique | CALMETTES. |
| Chimie biologique | VALDIGUIÉ (P.). |
| Médecine légale et du Travail | PLANQUES. |
| Histologie et Embryoloie | BROUSSY. |
| Médecine Sociale | BOUNHOURE. |
| Thérapeutique | CADRAT. |
| Pathologie Chirurgicale | GRIMOUD. |
| Stomatologie | CADENAT. |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE

| | |
|---|---|
| Physiologie | MM. BAISSET. |
| Anatomie | COULOUMA. |

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

| | |
|---|---|
| Anatomie | MM. POULHÈS. |
| Histologie | BIMES. |
| Sciences naturelles | BOUISSET. |
| Pharmacie | COUTURIER. |
| Botanique | Mme DULUCQ-MATHOU. |
| Bactériologie | Mme ENJALBERT. |
| Chimie biologique | MM. POLONOVSKI. |
| Physique médicale | AUVERGNAT. |
| Chimie générale pharmaceutique | BLANC. |

## AGRÉGÉS

| | |
|---|---|
| Médecine | MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.) BAUDOT. |
| Ophtalmologie | DEODATI. |
| Physique médicale | MARQUÈS. |
| Obstétrique | PONTONNIER. |
| Chirurgie | RIEUNAU, DIEULAFÉ, DAMBRIN (P.). |
| Oto-Rhino-Laryngologie | CLAUX. |
| Urologie | LHEZ. |

## COURS COMPLÉMENTAIRES

| | |
|---|---|
| Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes | MM. GUILHEM. |
| Chimie biologique | DOUSTE-BLAZY. |
| Chimie pathologique | VALDIGUIÉ (P.). |
| Chimie minérale | BLANC. |
| Physique pharmaceutique | AUVERGNAT. |
| Dermatologie et Syphiligraphie | BAZEX. |
| Législation pharmaceutique | BOUISSET. |
| Tuberculose | MOREL. |
| Chirurgie pulmonaire | DAMBRIN (P.). |
| Parasitologie | BAUDOT. |
| Cryptogamie | Mme DULUCQ-MATHOU. |
| Chimie analytique | MM. BLANC. |
| Hydrologie et géologie | ASTRE. |
| Anatomie médico-chirurgicale | THOMAS. |
| Pharmacodynamie (Méd.) | BAÏSSET. |
| Pharmacodynamie (Pharm.) | CAUJOLLE. |
| Bactériologie et Hygiène | LAPORTE. |
| Urologie | LHEZ. |
| Ophtalmologie | DEODATI. |
| Neuro-chirurgie | LAZORTHES. |
| Mycologie | MORQUER. |
| Physiologie | COLOMBIÉS. |
| Psychiatrie | GAYRAL. |

Secrétaire de la Faculté : ARGILAS.

*La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.*
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MES CAMARADES
DE LABORATOIRE ET D'HOPITAL

# AVANT-PROPOS

Nous ne saurions entreprendre l'exposé de ce travail sans témoigner, tout d'abord notre respectueuse gratitude à notre Jury de Thèse :

— à Monsieur le Docteur P. CAUJOLLE, Professeur de Pharmacie, qui fut notre premier Maître et ne cessa de nous prodiguer les preuves d'une constante sollicitude, dont nous avons toujours été profondément touché et encouragé;

— à Monsieur le Docteur P. MÉRIEL, Professeur d'Hydrologie thérapeutique et climatologie, pour la bienveillance qu'il nous a manifestée et pour le grand honneur qu'il nous a fait de nous confier la direction du laboratoire de son service hospitalier;

— à Monsieur le Docteur A. BAISSET, Professeur de Physiologie, qui a bien voulu nous témoigner sa sympathie et son intérêt au cours de nos études;

— à Monsieur le Docteur BIMES, Maître de Conférences, Agrégé d'Histologie, pour l'accueil très bienveillant qu'il nous a réservé; c'est sous son autorité, et grâce aux moyens d'études qu'il a très généreusement mis à notre disposition que nous avons pu effectuer nos recherches;

— à Monsieur le Docteur LAPORTE, Professeur Agrégé de Médecine, qui a bien voulu juger ce travail.

Nous remercions respectueusement Monsieur le Professeur BLAIZOT, Maître de Conférences de Physiologie à la Faculté des Sciences de Toulouse, à qui nous sommes redevables de maints précieux conseils concernant les méthodes d'expérimentations sur la vitamine A, ainsi que d'une partie de notre matériel biologique.

Nous assurons de toute notre reconnaissance ceux qui nous ont aidé dans l'élaboration de ce travail, et notamment le Docteur H. PLANEL, Assistant d'Histologie, qui nous amena à nos recherches sur la vitamine A, pour ses conseils et encouragements très amicaux, Monsieur A. GUILHEM, pour sa collaboration inlassable, et Monsieur A. SERRES, qui a réalisé, avec sa grande compétence, la partie microphotographique de nos recherches. Nous remercions enfin très vivement M^me^ J. AMSTER et M^lle^ J. LAGARDE pour leur importante collaboration technique.

# INTRODUCTION

Depuis les découvertes mémorables d'Hopkins, Mac Collum, Davis, Osborne et Mendel, qui ouvraient aux chercheurs l'immense domaine des vitamines, en décelant, pour la première fois, l'existence d'un facteur de croissance lipo-soluble, bien du chemin a été parcouru dans nos connaissances sur la vitamine A.

Les aspects essentiels de son pouvoir biologique ont été précisés, parmi de nombreuses autres vitamines. On a pu identifier sa structure chimique et réaliser sa synthèse, mettre au point les méthodes de détection et de dosage, étudier surtout les effets très variés que produit sa carence dans l'organisme. Il n'est pas jusqu'à de précieuses applications pratiques, que la vitamine A n'ait reçues, comme l'amélioration de la vision nocturne chez les aviateurs, au cours de la dernière guerre mondiale.

Cependant, alors que la biochimie a pu apporter, pour d'autres vitamines, telles que plusieurs du groupe B ou la vitamine C, des données assez précises sur le mécanisme intime de leur action, on en est le plus souvent réduit pour la vitamine A, dans ce domaine, à bien des hypothèses.

Aussi ne semble-t-il pas inutile de poursuivre les études histologiques de l'avitaminose A et de l'hypervitaminose A, dans le domaine expérimental. C'est ce que nous avons tenté de faire, essayant de passer en revue quelques-uns des faits les plus importants concernant la vitamine A, et consacrant nos recherches personnelles à l'histophysiologie de la vitamine A, au niveau du tube digestif, chef le Rat albinos. Le tube digestif nous a paru, en effet, mériter de retenir l'attention, car, d'une part, il a été, suivant les niveaux, l'objet de très peu de recherches ou, au contraire, de controverses multiples, et, d'autre part, les structures histologiques diverses que l'on y rencontre offrent un champ d'études spécialement étendu.

Nous sentons trop bien, toutefois, l'ampleur extrême d'une tâche telle que celle que nous avons entreprise, et les nombreuses imperfections que nous n'avons su éviter. Nous espérons, cependant, avoir pu apporter une contribution utile, quoique très modeste, à l'étude histologique de la vitamine A.

# PLAN GÉNÉRAL

**Introduction.**

## PREMIÈRE PARTIE

**Généralités sur la vitamine A.**

Bref historique.
Propriétés physio-chimiques.
Répartition.
Métabolisme.
Rôle de la vitamine A :

1. *Etude sur le normal.*
2. *La carence.*
3. *L'hypervitaminose.*

## DEUXIÈME PARTIE

**Histophysiologie de la vitamine A.**

Peau et phanères.
Système osseux.
Appareil respiratoire.
Appareil urinaire.
Appareil génital mâle.
Appareil génital femelle.
Glandes endocrines.
Système nerveux.
Organes des sens.
Sang, rate, muscles.
Appareil digestif :
    Glandes digestives.
    Tube digestif.

## TROISIÈME PARTIE

**Recherches personnelles.**

Techniques et matériel utilisés.

Rappel histologique de la structure normale du tube digestif chez le Rat albinos.

Modifications observées au cours de l'avitaminose A.

Modifications observées au cours de la survitaminose A.

## QUATRIÈME PARTIE

**Discussion et Conclusions générales.**

Résumé et discussion de nos recherches personnelles.

Discussion générale et conclusion.

Documents iconographiques.

Bibliographie.

I

# GÉNÉRALITÉS SUR LA VITAMINE A

La vitamine A est le premier des facteurs lipo-solubles indispensables à la croissance normale du Rat qui ait été décelé. Ce sont les travaux de Mac Collum, Davis, Osborne et Mendel qui permirent de distinguer, vers les années 1913-1915, deux principes nutritifs distincts dans les régimes expérimentaux, l'un (A), soluble dans les graisses, l'autre (B), soluble dans l'eau. A la suite des recherches de Mellanby sur le rachitisme, Mac Collum, Simmonds, Becker et Shipley purent alors, en 1922, faire le départ entre la vitamine A et la vitamine D, toutes deux lipo-solubles, et présentes ensemble dans l'huile de foie de morue, mais la seconde, seule stable à l'oxydation à 100°. Un peu avant cette date, Steenbock découvrait l'activité vitaminique des caroténoïdes, substances pigmentaires presque strictement végétales (1919), ce qui allait pendant au moins dix années jeter le trouble dans ce problème à peine entrevu : en effet, la dépigmentation complète de l'huile de foie de morue n'altérait en rien ses propriétés physiologiques. Ce n'est qu'en 1930 que Moore démontra la conversion en vitamine A de certains caroténoïdes, qu'on appela, pour cette raison, provitamines A. Dans la décade suivante, Karrer détermina la structure chimique exacte de la vitamine A, en fit une synthèse approchée, synthèse que réalisèrent complètement Kuhn et Morris en 1937.

Cependant, à cette même époque, Lederer et Edisbury découvraient une substance très voisine de la vitamine A, qu'ils appelèrent vitamine $A_2$. Il apparaît, à ce propos, que la vitamine A fait partie d'un ensemble complexe, formé de composés très voisins chimiquement, qui est le groupe des caroténoïdes.

Les caroténoïdes se rattachent eux-mêmes à la classe des terpènes : ce sont des molécules formées d'une chaîne carbonée assez longue, riche en doubles liaisons conjuguées, et comportant à

chaque extrémité, ou à une extrémité seulement, un cycle hexagonal. Les plus connus sont les carotènes $\alpha$, $\beta$, $\gamma$, mais il en existe plusieurs autres, les uns doués d'activité biologique, comme le $\beta$-oxycarotène, le semi-$\beta$-carotène, la cryptoxanthine, les autres inactifs, comme la xanthophylle, la zéaxanthine ou le lycopène. Ces pigments caroténoïdes furent identifiés et séparés par chromatographie (KARRER, VON EULER). La plupart des auteurs s'accordent pour penser qu'il y a encore bien d'autres provitamines A, ce qui est d'un grand intérêt, ne serait-ce que du point de vue de la pure technique expérimentale, en ce qui concerne la correcte mise au point des régimes carencés.

**Propriétés physico-chimiques.**

La vitamine A ou axérophtol se présente, à l'état cristallisé, sous deux formes isomères, dont le mélange apparaît comme un liquide jaunâtre très oxydable, détruit par la lumière ultra-violette. La vitamine A résulte de la scission et de l'hydratation du $\beta$-carotène dont les deux moitiés, ainsi transformées, donnent deux molécules de vitamine A, ou bien elle procède, suivant un phénomène analogue, de l'$\alpha$ ou du $\gamma$ carotène, qui ne produisent chacun qu'une seule molécule de vitamine A, leur structure n'étant pas symétrique. La vitamine A peut s'obtenir à partir d'autres composés, comme on l'a vu, mais l'expérience montre que l'activité biologique des caroténoïdes est liée à la présence d'au moins un cycle de $\beta$-ionone (l'$\alpha$-ionone est inefficace, par exemple) et d'une série adéquate de doubles liaisons conjuguées.

A ces doubles liaisons conjuguées, qui répondent, on le sait aujourd'hui (MEUNIER et VINET), à une mobilité électronique particulière, doivent être rapportées d'importantes réactions colorées qui servent à détecter la vitamine A : ROSENHEIM et DRUMMOND décrivirent d'abord (1825) la coloration bleue obtenue avec une solution chloroformique de bichlorure d'arsenic, mais ce furent CARR et PRICE, l'année suivante, qui mirent au point la fameuse réaction au trichlorure d'antimoine, encore perfectionnée par JAVILLIER, MEUNIER et RAOUL au moyen d'une addition minime d'anhydride acétique (1938). L'étude du spectre d'absorption dans l'ultra-violet permit également la détermination et le dosage de la vitamine A dans un grand nombre de produits biologiques (travaux de CHEVALLIER et de son école).

Une autre propriété physique de la vitamine A, sa fluorescence spéciale en lumière ultra-violette, sans conduire à une méthode de détection d'une très grande sensibilité, s'est révélée d'un gros intérêt pour l'étude micrographique — et surtout microphotographique — de la vitamine A au sein des tissus (POPPER).

Il semble qu'il existe d'autres formes, isomères ou non, de la vitamine A dans la nature. On commence à bien connaître la vitamine $A_2$ (qui est au lycopène ce que la vitamine A est au $\beta$-carotène) : elle est présente dans certains viscères de poissons d'eau douce, et elle possède des caractères physiques nettement différents de la première vitamine A. Mais son rôle est encore mal établi, ce qui conduit certains auteurs à lui refuser le nom de vitamine; on a également décelé un composé $A_3$ de propriétés optiques encore distinctes et qui paraît présenter quatre doubles liaisons conjuguées, au lieu de cinq pour la vitamine A et six pour la vitamine $A_2$.

**Répartition.**

Les caroténoïdes existent chez les végétaux, en même temps que la chlorophylle, surtout dans les carottes, les abricots, la laitue, les épinards, le chou. Il y en a dans certaines huiles végétales (huile de palme). Le blé contient de grandes quantités d'un ester de cryptoxanthène. On trouve des traces très faibles de caroténoïdes, chez l'animal, dans les dépôts lipidiques (lait, beurre, jaune d'œuf, corps jaune de l'ovaire, *corpus rubrum* de la vache, placenta humain, testicule de taureau, surrénales).

La vitamine A existe uniquement chez l'animal ou, tout au moins, on ne l'a encore jamais trouvée dans le règne végétal (ROSENBERG).

**Métabolisme.**

On sait que la vitamine A peut être absorbée par voie orale ou parentérale; elle pénètre fort bien à travers la peau et c'est peut-être même ainsi qu'elle exerce le plus intensément ses effets, tout au moins dans le domaine expérimental (WESLAW, WRONSKI, WROBLEWSKI). L'absorption au niveau du tractus digestif se fait d'autant mieux que le vecteur huileux est mieux absorbé lui-même. Cette absorption est rapide et atteint son maximum en 3 et 5 heures chez le Rat et l'Homme. La vitamine A est

transportée par le torrent sanguin — uniquement le plasma — et par les chylifères. Ensuite, elle en est extraite par le système réticulo-endothélial. Elle est alors stockée de façon massive dans le foie (Chevallier, et coll., Livieratos, Popper, Samaras, Tarantino), au niveau du parenchyme hépatique et des cellules de Kupffer, ou seulement au niveau des cellules de Kupffer selon les auteurs (Cox, Ocana, Popper, Wendt et Konig, Weslaw et coll.).

Un stockage en quantités moindres a également lieu dans le cortex surrénal, le corps jaune de l'ovaire et au niveau de certaines cellules adipeuses rencontrées dans le conjonctif rénal, pulmonaire ou hypophysaire.

La capacité totale de stockage est extrêmement sujette à variations individuelles (Chevallier et Choron, Chevallier et Manuel, Guerrant), mais peut être considérable : le Rat peut parfois stocker en peu de jours une réserve suffisante pour plusieurs mois.

L'absorption de provitamines A obéit à des lois analogues et, là encore, on note de grandes variations d'un sujet à l'autre. Il semble cependant que les carotènes soient absorbés suivant un taux inférieur à celui de la vitamine A (Drummond, Bell, Palmer). De toutes façons il paraît exister une régulation qui fait que, lorsque la mise en réserve de la vitamine A a atteint une certaine valeur, le surplus de vitamine ou de provitamine est rejeté dans les excreta.

Le mécanisme de la conversion de provitamines A en vitamine A est inconnu. C'est le Rat qui l'exécute le mieux, le Cobaye y réussit moins bien (ainsi que l'Homme, semble-t-il) et le Chat, apparemment pas.

Les interactions vitaminiques, concernant la vitamine A, ne sont connues jusqu'à présent que dans leurs grandes lignes et il existe peu de faits qui soient bien établis. Il y aurait une synergie possible entre les vitamines A et D, car on peut les administrer à fortes doses simultanément, sans amener les troubles qu'entraîneraient des traitements séparés. On note des phénomènes du même ordre entre les vitamines A et C. Pour certains auteurs même, l'avitaminose A entraînerait une avitaminose C secondaire (Jonsson, Obel, Sjoberg, Mayer, Krehl) mais ce fait est loin d'être certain (Guerrant). Dans l'avitaminose E, chez le Rat, on ne constate pas de stockage de vitamine A au niveau du foie,

même si on en apporte de fortes quantités, et finalement une avitaminose secondaire s'installe, de mécanisme inconnu (Davies, Moore).

**Rôle de la vitamine A.**

Si le rôle d'un certain nombre de vitamines comme, par exemple, celui des vitamines du groupe B, commence à être bien élucidé, par contre le rôle de la vitamine A est encore loin d'être précisé, en particulier au sujet de son intervention dans les réactions biochimiques.

Ce rôle a été étudié dans trois conditions différentes :

— Chez l'animal normal;
— Chez l'animal carencé;
— Chez l'animal survitaminé.

Dans les trois cas, on a cherché à l'élucider non seulement par les méthodes chimiques de la physiologie ou de la biochimie, mais aussi par les techniques histologiques; ces dernières ont contribué à préciser sa répartition et ont permis de découvrir toute une série de modifications structurales. Disons d'emblée que si celles-ci ont décelé l'action probable de la vitamine A au niveau d'un certain nombre d'organes, on ignore encore à peu près tout du mécanisme de son intervention sur les métabolismes et les structures cellulaires.

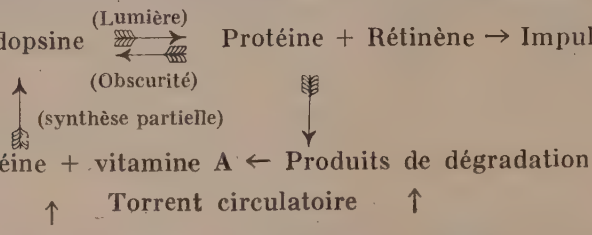
Rappelons, très brièvement, nos connaissances sur le rôle de la vitamine A dans les trois conditions expérimentales déjà citées.

1. *Etudes sur le normal.*

Il s'agit d'études biochimiques qui se réduisent à un très petit nombre de faits. On sait ainsi que la consommation du foie en oxygène, en présence de fer et de porphyrines, augmente avec des taux croissants de vitamine A (Rosenberg). La vitamine A semble intervenir dans la protéosynthèse (Javillier). Par ailleurs, la vitamine A paraît stimuler l'édification cellulaire. Mellanby, d'autre part, a étudié le rôle de la vitamine A dans le métabolisme du calcium. Tout cela comporte encore une large part d'hypothèses.

Mais c'est au niveau de la rétine que l'on peut se faire une idée assez précise d'une fonction de la vitamine A. Chez les Vertébrés terrestres et les Poissons de mer, la lumière d'intensité faible pro-

voque des stimulations nerveuses par l'intermédiaire du pourpre visuel, alors que la lumière de forte intensité, ainsi que les couleurs, sont perçues par les cônes. Le pourpre visuel, ou rhodopsine, est un complexe protéinique dont le groupement prosthétique est le rétinène, caroténoïde de formule inconnue. On peut résumer les réactions probables dans ce schéma (ROSENBERG) :




Chez les Vertébrés d'eau douce, le cycle de la rhodopsine est remplacé par le cycle de la porphyropsine, où la vitamine $A_2$ joue le rôle de la vitamine A. Il est à remarquer que la vision constitue peut-être le terrain d'action le plus important pour la vitamine A, car on trouve toujours de l'axérophtol au niveau de la rétine, même au cours des plus sévères carences que l'on ait pu réaliser, alors qu'il a disparu de partout ailleurs (POPPER).

2. *La carence.*

L'avitaminose A est caractérisée avant tout par l'arrêt de la croissance, suivi de la chute de poids qui, non enrayée par un traitement vitaminique, a une issue mortelle. On tient en général pour typique cet effet sur la croissance, quand est réalisée une carence selon une technique éprouvée (HEILBRON, ROSENBERG).

Ce sont ces études qui ont été à l'origine de nos connaissances sur le rôle de la vitamine A. Les premières observations de HOPKINS, MAC COLLUM et DAVIS montrèrent qu'il y avait arrêt de la croissance de jeunes rats dont le régime comportait du lard comme matière grasse, et que la croissance reprenait, si on remplaçait le lard par du beurre ou un extrait éthéré de jaune d'œuf. OSBORNE et MENDEL effectuèrent des expériences analogues, en utilisant le beurre et l'huile de foie de morue. Les techniques allèrent se perfectionnant durant les années ultérieures et on sait aujourd'hui réaliser des régimes aussi équilibrés que possible, qui comportent en particulier les doses voulues de vitamine D et de vitamines du groupe B. Nous reviendrons plus tard sur cette questions des régimes, avec davantage de détails.

D'autres signes macroscopiques ont été étudiés, au premier

chef les troubles de l'appareil oculaire, dont la xérophtalmie et l'héméralopie, la première paraissant bien moins constante et précoce que la seconde, et décrits de bonne heure par les premiers auteurs; de même, les troubles de la peau et des phanères (sécheresse et rugosité) ont été tôt signalés. On a observé aussi une fragilité particulière aux infections chez les sujets carencés (Cramer, Green, Mellanby, cités par Heilbron).

Mais les effets qui ont semblé, aux auteurs dont nous avons consulté les travaux, les plus caractéristiques de l'avitaminose A, sont du domaine histologique et nous y reviendrons plus loin avec davantage de détails. Disons, pour résumer l'ensemble de la question, qu'il s'agit d'une atrophie de certains épithéliums, avec remplacement ultérieur des épithéliums normaux par un épithélium stratifié, kératinisé, d'abord au niveau de la muqueuse respiratoire, puis au niveau des muqueuses buccales, de l'organe de l'émail, des glandes salivaires, de certains épithéliums de l'œil, enfin au niveau des voies génito-urinaires. Il faut noter aussi la formation possible de calculs dans la vessie ou le bassinet (Van Leersum), une dégénérescence profonde du testicule (Mason, Samaras, Sampson, Zahler), des troubles au niveau de l'ovaire (la gestation ne paraissant pas possible à certains auteurs, ou produisant chez le fœtus de nombreux métaplasies et malformations, Wilson et Warkany).

L'avitaminose A a surtout été étudiée chez le Rat, car c'est chez cet animal que l'on peut réaliser le plus facilement la carence. En effet, le Rat se nourrit volontiers des mixtures carencées qu'on lui présente, alors que le Cobaye, par exemple, qui est d'ailleurs au moins aussi sensible que le Rat à l'avitaminose A, accepte très difficilement un régime carencé, qui se présente sous un aspect très éloigné de la nourriture habituelle à un herbivore. Il faut, pour réussir à carencer le Cobaye, avoir recours à des artifices assez compliqués (Wolbach et Howe). On a décrit également l'avitaminose A, de façon plus ou moins détaillée, chez certains Gallinacés (Beach, cité par Wolbach et Howe), chez la Souris blanche (Wolfe, Salker, cités par Follis), chez le Lapin (Nelson et Lamb, cités par Wolbach et Howe), chez le Renard (Smith, cités par Follis), chez le Chien (Steenbock, Nelson, Hart, cités par Wolbach et Howe), chez le Porc (Hale, cité par Wolbach et Bessey), chez le Singe *Macacus Rhesus* (Tilden, Miller, cités par Follis).

Les tests utilisés pour l'avitaminose A dans le domaine expérimental, par exemple pour la détermination de l'activité d'une huile en vitamine A, sont tous difficiles de réalisation. On s'adresse, en général, à l'arrêt de la croissance, suivi de la chute de poids, chez de jeunes rats albinos de sexe et de poids déterminés, soumis à un régime spécial. On rencontre, quant aux délais d'établissement de la carence, de très grandes variations individuelles, dues le plus souvent à celles de la réserve hépatique en vitamine A. Nous reviendrons ultérieurement, à la partie technique de notre exposé, sur ces faits. D'autres essais biologiques sont basés sur la xérophtalmie (préconisée par STEENBOCK, rejetée par COWARD comme trop inconstante) ou sur la colpokératose, étudiée par frottis vaginaux, dont l'interprétation a été jugée par certains très discutable (EVANS, BISHOP, BURRILL, GREENE, PUGSLEY, WILLS, GRANDALL). Dans le domaine clinique, on a proposé, et mis en œuvre, le dépistage de l'avitaminose A, soit par mesure de l'héméralopie au moyen d'adaptomètres, soit en dosant la vitamine A au niveau d'épithéliums métaplasiés; cette dernière méthode a été particulièrement employée dans les carences masquées survenant chez le nourrisson (BONAFOS et coll., BRUGSCH, HOHLWEG).

**3. L'hypervitaminose.**

Les documents que l'on possède sur l'hypervitaminose A sont beaucoup moins abondants que ceux relatifs à la carence. La toxicité de l'axérophtol est très mal connue. On sait seulement que des concentrés huileux de vitamine A sont toxiques vers 100.000 unités internationales par jour chez le Rat, qui manifeste un retard de croissance, des hémorragies au niveau des muqueuses, de la fragilité osseuse et d'autres symptômes divers (ROSENBERG). Mais — on l'a remarqué souvent — il est toujours à craindre que les effets observés soient dus, au moins pour une part, à des substances toxiques présentes, à côté de la vitamine A, dans les huiles de foie de poissons. Assez récemment cependant, on a constaté des hémorragies mortelles chez des Rates ayant reçu 50.000 unités internationales d'acétate d'axérophtol cristallisé, par jour, pendant 8 à 20 jours (MOORE, WANG). Il est à noter, d'ailleurs que ces auteurs ont obtenu les mêmes effets (et n'en mentionnent pas d'autres) avec de la vitamine A employée sous forme d'huile de Flétan concentrée.

Disons, pour terminer cette revue sommaire de la physiologie de

la vitamine A, que les besoins des organismes en vitamine A sont très difficiles à évaluer, à cause des énormes variations de la réserve hépatique suivant les individus. On sait cependant qu'un très grand nombre d'espèces animales connues ont besoin de la vitamine A. Seuls, certains Insectes s'en passent. On connaît, en outre, une espèce de Blatte (*Blatella germanica L.*) qui ne présente rigoureusement aucun besoin en vitamine A (Rosenberg). Il est fort remarquable que tous ces besoins en vitamine A sont voisins du même taux rapporté au poids, soit 25 $\gamma$ de $\beta$-carotène ou 4 $\gamma$ (20 unités internationales) de vitamine A par kilogramme de poids corporel, comme doses justes suffisantes pour éviter la carence.

II

# HISTOPHYSIOLOGIE DE LA VITAMINE A

Nos observations personnelles concernent surtout le tube digestif. Nous croyons utile, cependant, de rappeler les données que l'on possède sur l'histophysiologie de la vitamine A, au niveau de tous les grands appareils ou systèmes. Nous mentionnerons, en outre, les modifications que nous avons rencontrées au cours de prélèvements effectués, à titre comparatif, au niveau d'organes autres que ceux du tube digestif, et qui nous ont semblé intéressantes.

**1. Peau et phanères.**

*Avitaminose A.*

C'est un fait d'observation ancien que les animaux carencés finissent par présenter un poil rare, hirsute, terne, sur une peau sèche. Cependant, les premières études sur les effets de l'avitaminose A au niveau de la peau et des phanères furent faites chez l'Homme. Des auteurs comme Frazier et Hu décrivirent l'aspect sec et rude de la peau de sujets carencés, ce qui se traduisait histologiquement par de l'hyperkératose, notamment au niveau des follicules pileux.

Ultérieurement, des expérimentations furent réalisées sur le Rat albinos et des images analogues furent retrouvées : hyperkératose péri-folliculaire pouvant amener par obstruction mécanique l'atrophie progressive des glandes sébacées (Moult). Mais on a ensuite discuté la spécificité de ces modifications, car des lésions analogues se voient ailleurs, par exemple dans d'autres carences telles que celle en pyridoxine.

Sullivan et Evans, cités par Follis, s'étonnent que la carence en vitamine A qui produit, sur les épithéliums non kératinisés, une métaplasie malpighienne, puisse agir également sur l'épider-

me, c'est-à-dire sur un épithélium déjà kératinisé. Pour eux, les lésions d'hyperkératose n'apparaissent que si l'épiderme présentait, avant la carence en vitamine A, un état atrophique. Ils ont étudié ce fait sur des Rats dont l'atrophie de la peau avait été réalisée, au préalable, par un régime déficient en vitamine du groupe B (la vitamine A étant à un taux normal). Les mêmes Rats étaient ensuite soumis à un régime normal en vitamines B et carencés en vitamine A. C'est alors que l'on constate l'hyperkératose, prédominant aux follicules pileux. Pour notre part, nous n'avons pas constaté cette hyperkératose, ce qui peut s'expliquer peut-être par les remarques de Sullivan et Evans, nos Rats n'étant soumis, avant la période de carence expérimentale, à aucun traitement spécial aidant à provoquer une atrophie de la peau. Nous avons remarqué cependant dans certains cas, de l'hyperplasie des cellules épithéliales de l'épiderme, en particulier de l'hyperacanthose, et, parfois, bien localisée, une parakératose nette. Il convient d'observer que la peau de l'abdomen du Rat, où nous avons effectué nos prélèvements, présente un extrême polymorphisme suivant les endroits de la coupe (où l'on note, par exemple, un épaississement de l'épiderme au niveau de follicules pileux), ce qui rend l'interprétation des faits assez difficile.

L'épiderme lui-même ne contient pas de vitamine A décelable par la fluorescence en lumière ultra-violette, même au cours des fortes survitaminoses A (Popper). On trouve seulement la vitamine A dans les cellules adipeuses du tissu cellulaire sous-cutané (Popper, Tarantino), d'où elle disparaît précocément en cas de carence (4 à 5 jours), comme le montrent les dosages spectrophotométriques chez le Rat (Tarantino).

*Survitaminose A.*

Elle a été étudiée par un assez grand nombre d'auteurs chez la Souris, le Rat, le Cobaye. Certains ont décrit une importante chute de poils, chez la Souris (Ypsilanti) ou chez le Rat (Ocana, Weslaw et coll.), et d'autres ont signalé de l'hyperkératose, avec hyperacanthose au niveau de l'épiderme chez le Cobaye (Cornil, Chevalier, Paillas) ou chez le Rat (Ocana, Studer et Frey, Wolbach et Bessey). Weslaw, Wronsky et Wroblewsky insistent sur l'atrophie très importante du tissu cellulaire sous-cutané. Cette question est encore obscure car les documents sont difficiles à interpréter, les animaux, les doses et les modes d'administration

des concentrés huileux en vitamine A étant très variables. Dans le cadre de nos recherches personnelles, nous n'avons pas observé de modifications nettes.

**2. Système osseux.**

*Avitaminose A.*

Il semble y avoir un retard de la croissance osseuse, par retard de l'ossification enchondrale, chez le Rat (Wolbach et Bessey). Mais ceci a été très discuté, car les modifications observées ressemblent à toutes celles qui surviennent chez un animal dont la croissance est arrêtée par une déficience en calories, ou en divers facteurs, comme la vitamine D ou l'acide ascorbique. Mellanby a étudié les os du crâne chez le Chien en avitaminose A, et a conclu, par des alternances de carence et de traitement à la vitamine A, que celle-ci contrôle la formation du modelé de l'os, en réglant les activités respectives des ostéoblastes et les ostéoclastes. La carence donne des dysplasies et des difformités qui sont réparées si on redonne normalement de la vitamine A.

Ces lésions osseuses rencontrées au cours d'avitaminoses A ont été d'ailleurs, le plus souvent, étudiées en rapport avec le système nerveux, qui est conjointement lésé, et nous y reviendrons plus loin.

*Survitaminose A.*

Les résultats obtenus ici sont assez cohérents dans leur ensemble. Par administration de très fortes doses de concentrés huileux en vitamine A, plusieurs auteurs ont obtenu des fractures spontanées au niveau des os longs du Rat, surtout chez les jeunes (Collazo, Strauss, Moore et Wang, Wolbach et Bessey, Weslaw et coll.), Strauss a observé un arrêt de la formation d'os enchondral avec prolifération des ostéoclastes seulement au niveau des régions fracturées. Wolbach et Bessey ont insisté sur l'importance de la décalcification, qui était telle qu'un séjour de 24 heures dans le liquide de Zenker suffisait pour permettre de couper au microtome colonne vertébrale et diaphyse d'os longs.

**3. Appareil respiratoire.**

*Avitaminose A.*

C'est au niveau des muqueuses respiratoires que survient très

fréquemment la métaplasie malpighienne qui constitue, on le sait, la lésion le plus souvent rencontrée au cours de l'avitaminose A. Pour plusieurs auteurs même, ce serait toujours à leur niveau que surviendraient les premières métaplasies, chez le Rat (Goldblatt et Benischek, Wolbach et Howe). On a décrit de telles métaplasies au niveau des fosses nasales, des sinus maxillaires et de l'organe de Jacobson (Goldblatt et Benischek, Wolbach et Bessey), au niveau du larynx, de la trachée, des bronches et des bronchioles (Blackfan, Von Euler, Goldblatt et Benischek, Wolbach et Bessey). Cette métaplasie se fait par plages, tout d'abord de faible importance, et l'on voit nettement le brusque changement de structure entre l'épithélium prismatique normal et le nouvel épithélium métaplasique qui lui fait suite, puis la métaplasie envahit peu à peu toute la région considérée. On n'a jamais décrit, à notre connaissance, de métaplasie au niveau de l'épithélium des alvéoles pulmonaires. Les métaplasies disparaissent par traitement au moyen de doses physiologiques de vitamine A. Les aspects histologiques de ce retour à la normale ont été bien étudiés par Wolbach et Howe : ils consistent en une desquamation des cellules irréversiblement différenciées et en une différenciation directe des cellules de la couche basale dans le type normal primitif de l'épithélium. Il y a toujours retour au type normal primitif. Les cellules sont détruites à la fois par autolyse (avec dégénérescence vacuolaire) et par hétérolyse (sous l'influence de l'infiltration leucocytaire).

*Survitaminose A.*

Les documents font défaut, à notre connaissance tout au moins, en ce qui concerne les voies respiratoires supérieures. On a trouvé des bronches normales chez des Cobayes soumis à une très forte survitaminose (Cornil, Chevallier, Paillas). Par contre, ces mêmes auteurs ont décrit, chez le Cobaye traité à raison de 400 milligrammes de vitamine A (soit 1.800.000 unités internationales), par jour, pendant 2 à 3 semaines, des alvéolites catarrhales, œdémateuses ou hémorragiques autour des bronches (qui, elles, demeurent intactes), accompagnées de volumineux nodules lymphoïdes dans le parenchyme. Avec des doses moins massives (2.700 γ par jour), ces auteurs n'ont observé qu'une alvéolite catarrhale discrète, chez le Cobaye.

Chez le Rat, Wolbach et Bessey ne mentionnent aucune modi-

fication notable au niveau des poumons, pour un traitement de 30 à 40.000 unités internationales par jour.

Nous nous rallions à cette opinion en ce qui concerne nos expériences personnelles, qui ne nous ont montré, pour des doses de 30.000 unités internationales tous les deux jours, qu'une congestion des capillaires alvéolaires. Au cours de fortes survitaminoses A, on observe la présence de vitamine A, par fluorescence en lumière ultra-violette, dans les cellules endothéliales et conjonctives du poumon (Popper).

**4. Appareil urinaire.**

*Avitaminose A.*

Les effets de la carence en vitamine A sur l'arbre rénal ont été souvents décrits et les auteurs s'accordent pour signaler des métaplasies malpighiennes au niveau du bassinet (Goldblatt et Benischek), des uretères (Goldblatt et Benischek, Wolbach et Bessey), de la vessie (Von Euler et coll., Goldblatt et Benischek, Mori, Wolbach et Bessey). Nous en avons observé de fort nettes au cours de nos expériences personnelles.

Wilson et Warkany ont longuement étudié l'avitaminose A chez les Rates et chez leurs fœtus : ils ont décrit à plusieurs reprises des malformations diverses, chez le fœtus, sur le tractus uro-génital et une notable kératinisation, en aval des uretères, sur les muqueuses vésicales et urétrales. Ces phénomènes ont lieu au niveau du sinus uro-génital (où il n'y a jamais normalement d'épithélium kératinisé, sauf près de l'orifice externe), à partir du dix-huitième jour de vie intra-utérine. La carence de la mère produit un net retard dans la différenciation des tissus du jeune, mais les auteurs n'ont pas vu de métaplasie dans d'autres régions du corps des fœtus ou des nouveau-nés étudiés.

On a observé la présence de calculs dans le rein et la vessie au cours de l'avitaminose A (Van Leersum). Déjà Osborne et Mendel avaient remarqué la présence de calculs phosphatiques chez leurs Rats carencés en vitamine A. Van Leersum a procédé à un travail considérable, de valeur statistique, sur plus de 800 Rats. Il a constaté 197 cas de lithiase sur 645 carencés et aucun cas chez les 241 Rats de contrôle. Sur les 197 cas de lithiase, les mâles surtout étaient atteints (130 mâles pour 67 femelles). Cet auteur a trouvé également des hématuries, mais, celles-ci n'étant pas régulièrement

associées à la lithiase, il suppose que l'hématurie est sans doute parfois primitive, bien que relevant de la même cause, à savoir la carence en vitamine A. Les calculs étaient de nature et de dimension variables : phosphates de chaux, phosphates ammoniaco-magnésiens, plus rarement oxalate de chaux (cas relevés également par Mac Collum). A l'examen des urines, il fut observé de nombreux cylindres de phosphates ou d'oxalates, évoquant par leurs formes le contour des tubes urinifères du rein. C'est au niveau du rein que prédominaient les dépôts calciques (87,9 % contre 35,4 % à la vessie). A la coupe, le parenchyme rénal montrait une dégénérescence fréquente des cellules épithéliales tubulaires. Van Leersum a conclu au développement rapide des cas de lithiase, dès les quatre premières semaines, et rapporte leur pathogénie, au moins en partie, au fait que l'urine des animaux carencés en vitamine A, d'acide devient alcaline.

Nous avons constaté, pour notre part, des métaplasies malpighiennes au niveau de la vessie et de l'uretère. Chez un Rat sacrifié à un stade avancé de la carence, nous avons observé, en particulier, un cas de kératinisation très étendu. La lumière de la vessie, normalement assez étroite après fixation, était très élargie et en partie occupée par des produits de desquamation. La muqueuse se trouvait transformée en totalité en un épithélium malpighien comportant toutes les couches classiques, notamment une couche granuleuse et une couche cornée très bien individualisées. La muqueuse présentait, indépendamment de ces phénomènes métaplasiques, une nette hyperplasie et paraissait beaucoup plus épaisse que normalement. Les processus hyperplasiques étaient d'ailleurs très variables suivant les régions considérées, ce qui donnait à l'ensemble de la muqueuse une allure tomenteuse.

*Survitaminose A.*

Nous n'avons trouvé aucun document sur cette question, si ce n'est mention faite par Wolbach et Bessey de reins trouvés normaux chez des Rats soumis à une survitaminose A de 30 à 40.000 unités internationales de vitamine A pure.

**5. Appareil génital mâle.**

*Avitaminose A.*

Le retentissement de l'avitaminose A sur la sphère génitale est un fait depuis longtemps connu (Wolbach et Bessey). Zahler

fait même remarquer que c'est un phénomène d'observation courante, dans nombre de laboratoires expérimentaux, que l'atrophie macroscopique, évidente, des testicules du Rat durant chaque hiver, et ce fut là le point de départ de ses travaux personnels. Samaras, Dietz et Hingerty ont procédé à une étude du rapport du poids des testicules au poids du corps de Rats de quatre à quatorze semaines, carencés en vitamine A, et ont obtenu des résultats très démonstratifs, par cette simple méthode, sur l'atrophie des testicules, organes les plus amoindris avec le foie. Mason, Sampson et Korenchevsky, Wolbach, Zahler et d'autres encore ont étudié les images histologiques de ces lésions. Pour Zahler, auteur du plus récent travail que nous ayons trouvé sur cette question, il y a, chez le Rat, en avitaminose A, une atrophie primitive de l'épithélium séminal, qui touche essentiellement les spermatogonies, alors que les cellules les plus mûres continuent à évoluer, donnant pendant assez longtemps encore des spermatozoïdes normaux. L'auteur, par des implantations de testostérone, chez des Rats carencés, n'a pas réussi à influencer cette atrophie séminale primitive. Quant au tissu interstitiel il subit, dans les premiers temps de la carence, une prolifération passagère — que Zahler rapporte à une stimulation hypophysaire — puis il s'atrophie à son tour irréversiblement. Les organes annexes, tels que la prostate et les vésicules séminales, auraient un comportement parallèle à l'état du tissu interstitiel. Assez différente serait l'évolution du testicule lorsque les Rats sont soumis à une hypovitaminose A prolongée : selon Zalher, dans ce cas, l'hypophyse est lésée (fonctionnellement ?) la première et ce n'est que secondairement que l'on observe une nécrobiose progressive de la lignée séminale et du tissu interstitiel, sans influencer toutefois la prostate et les vésicules séminales.

La castration ne semble pas influencer les métaplasies constatées lors de l'avitaminose A (Mason, Wolfe, cités par Wolbach et Bessey).

Une étude détaillée de cette question ne rentrait pas dans le cadre exact de nos recherches actuelles, mais nous avons constaté, à titre de contrôle de nos avitaminoses A, une importante atrophie testiculaire, tant macroscopique (réduction de moitié du volume de la glande) que microscopique, lors de stades avancés de la carence.

Nous avons obtenu, en effet, à plusieurs reprises, une altération très importante dans la structure testiculaire, intéressant plus particulièrement les tubes séminifères. Les lésions concernaient le tissu germinatif, aboutissant, quand elles étaient à leur maximum, à sa complète disparition. Toute une série de dégénérescences peuvent alors être observées : pycnose des noyaux des spermatogonies, caryolyse au niveau des spermatides, formation de noyaux monstrueux, réalisant les images classiques de la métaspermatogenèse. Dans certains stades avancés de la carence, nous avons pu observer la formation de cellules géantes régulièrement sphériques, constituées essentiellement par la fusion de cellules spermatocytaires. Les noyaux de ces éléments sont petits, réfringents et se présentent comme des vésicules claires, en raison d'un important phénomène de caryolyse. Ces cellules multinucléées sont éliminées par les voies épididymaires. Finalement, les tubes séminifères ne sont plus constitués que par le syncytium sertolien. Il est à remarquer, toutefois, que de telles images sont mentionnées par Follis comme étant un effet de l'inanition.

La glande interstitielle était, sur nos animaux, de structures sensiblement normale, en général bien développée.

Nous n'avons pas noté de modifications nettes au niveau des voies épididymaires.

Des métaplasies malpighiennes ont été observées au niveau de l'épididyme, de la prostate, des vésicules séminales, et des glandes coagulantes, chez le Rat carencé en vitamine A (Von Euler, Ahlstrom et Skarzynski, Wolbach et Bessey).

*Survitaminose A.*

Une survitaminose intense de 400 milligrammes par jour donne chez le Cobaye, d'après Cornil, Chevalier et Paillas, une activité spermatogénétique très accrue; le syncytium sertolien ne serait pas modifié. Selon les mêmes auteurs, une survitaminose de 2.700 γ par jour provoque chez le Cobaye une spermatogénèse moindre que celle de la série précédente, mais encore forte par rapport aux témoins. Chez le Rat, par voies orale, sous-cutanée ou percutanée, avec des doses très variées, mais toujours fortes, de vitamine A en concentrés huileux (*Vogan, Crésavit*), Weslaw, Wronski et Wroblewski ont observé une spermatogénèse normale ou augmentée; les testicules étaient gonflés et les Rats

présentaient un priapisme constant; selon ces auteurs, le tissu sertolien et les cellules de Leydig étaient absolument normaux.

Par fluorescence en lumière ultra-violette, on décèle la vitamine A, chez l'Homme, au niveau du syncytium de Sertoli et des cellules de Leydig; la vitamine A y apparaît lors de la puberté et y disparaît au moment de l'involution sénile. Chez l'animal, on trouve ou non de la vitamine A, au niveau du testicule, suivant les espèces (Popper).

**6. Appareil génital femelle.**

*Avitaminose A.*

La littérature que nous avons pu consulter à ce sujet apporte des résultats peu abondants et contradictoires. Kuncz a observé des aspects dégénératifs au niveau d'ovaires de Rates impubères en avitaminose A, et a décrit une prolifération du tissu interstitiel. Rosenberg mentionne des troubles ovariens, mal définis, avec absence de gestation. Pour Wolbach et Bessey, il n'y a aucun trouble ovarien chez la Rate carencée en vitamine A. Rappelons que Wilson et Warkany ont étudié les malformations survenues chez les fœtus et les nouveau-nés de Rates carencées en vitamine A, ce qui implique, pour le moins, de très nombreux cas de gestation possible, sinon normale. Ces auteurs ne font pas mention d'observations effectuées sur les gestantes. Par contre, Mason (cité par Wolbach et Bessey) a étudié des cas d'avortement chez des Rates carencées en vitamine A et rapporte la mort fœtale à une dégénérescence placentaire. Cette lésion due à l'avitaminose A, s'opposerait, selon cet auteur, à celle de l'avitaminose E, agissant sur le fœtus lui-même.

Au niveau des trompes et de l'utérus, on retrouve les métaplasies malpighiennes classiques (Von Euler, Ahlstrom, Skarzynski, Wolbach, Bessey). Ces métaplasies ont été décrites chez la Rate, et aussi chez d'autres Mammifères, en particulier chez le Cobaye (Wolbach, Howe) où la kératinisation est particulièrement importante. Kuncz, chez des Rates impubères carencées en vitamine A, mentionne une augmentation de volume de l'utérus et une hyperplasie de l'endomètre. Il est à noter qu'un tel résultat n'est pas obtenu si la carence du régime porte à la fois sur l'axérophtol et la lactoflavine (Kuncz).

Au niveau du vagin, de nombreux travaux ont été faits, car la

colpokératose, ou kératinisation permanente du vagin, survenant lors d'avitaminoses A, a été considérée par beaucoup d'auteurs comme un des effets les plus typiques de cette carence. Dès 1922, Evans et Bishop (cités par Heilbron, dans le livre de Harris et Thimann) avaient entrepris l'étude de la colpokératose par les frottis vaginaux, et, après eux, d'autres expérimentateurs, parmi lesquels il faut citer les noms de Coward, Moll, Steenbock, dans les années qui suivirent. Plus récemment, dans la dernière décade écoulée, il faut signaler les expériences de Pugsley, Wills et Grandall, qui proposèrent de remplacer l'essai biologique de la vitamine A de la Pharmacopée des Etats-Unis (basé, on le sait, sur la croissance en poids) par le test de la colpokératose réalisé sur la rate ovariectomisée. Ces auteurs ont effectué un très gros travail, dans lequel est particulièrement étudié le point de vue statistique. Ils ont fait également une tentative pour améliorer la netteté des effets au moyen de la vitamine E. Cette méthode avait cpendant donné à d'autres auteurs des résultats négatifs au cours d'essais du même genre (Burrill, Greene). La kératinisation permanente du vagin survenant lors d'avitaminoses A, n'est pas niée par Von Euler et son école, mais Wolbach et Bessey ne la mentionnent pas dans leur mise au point générale de 1942; ces auteurs signalent seulement la métaplasie classique au niveau des glandes de la vulve. Dans ces toutes dernières années, plusieurs travaux ont été accomplis, sur ce sujet, dans le domaine clinique, où l'on a préconisé le dépistage précoce de l'avitaminose A chez le nourrisson par frottis vaginaux (Brugsch, Hohlweg). D'autres auteurs, à cet égard, ont, en outre, étudié l'état de la flore vaginale, où le bacille de Doderlein, dans ces conditions, prolifère très difficilement (Bonatos, Gares, Assus).

La castration ne semble modifier en aucune façon les métaplasies de l'avitaminose A (Mason, Wolfe, cités par Wolbach et Bessey).

Nous n'avons rien trouvé, en ce qui concerne les rapports de l'avitaminose A et de la glande mammaire, dans notre bibliographie.

*Survitaminose A.*

Il existe très peu de faits, à notre connaissance, sur cette question. Moore et Wang ont obtenu des hémorragies utérines

chez le Rat (surtout la Rate en gestation) par administration de vitamine A cristallisée ou de concentrés d'huile de Flétan.

Par fluorescence en lumière ultra-violette, on peut déceler la présence de vitamine A au niveau de l'ovaire, de façon variable, dans les cellules interstitielles et dans le corps jaune. Il y a de la vitamine A dans l'endomètre, et cela sans qu'on puisse remarquer d'influence de la fonction ovarienne (Popper). Au niveau de la glande mammaire, on ne trouve de vitamine A que lors de la lactation (Popper).

Nos recherches personnelles n'ont pas été réalisées chez la Rate.

**7. Glandes endocrines.**

*Avitaminose A.*

Pour Wolbach et Bessey il ne semble pas qu'il y ait de rapports entre l'avitaminose A et les glandes endocrines (1942). Ces auteurs invoquaient principalement les travaux de Mason qui ne remarqua aucune modification au niveau de l'ovaire et de l'ante-hypophyse chez des Rates carencées en vitamine A. Cependant la même année Kuncz décrivit des aspects dégénératifs du lobe antérieur de l'hypophyse chez des Rates impubères en avitaminose A : la dégénérescence cellulaire porte sur les cellules principales; il ne note pas de surcharges éosinophiles ou basophiles. En 1947, eurent lieu les expériences de Zahler, sur les testicules de Rats carencés en vitamine A, que nous avons relatées plus haut. Cet auteur étudia avec beaucoup de détails le lobe antérieur de l'hypophyse chez divers lots de Rats et ses conclusions sont les suivantes. Lors de l'avitaminose A totale, l'hypophyse ne semble pas précocément lésée, mais elle montre tout d'abord un virage acidophile qui s'accompagne d'une dégranulation des grandes cellules de ce type; puis, parallèlement à l'atrophie qui a lieu au niveau de la lignée séminale, on note une basophilie marquée; ultérieurement, les cellules basophiles disparaissent par atrophie, alors que celles des cellules éosinophiles qui subsistaient se maintiennent intactes plus longtemps; enfin, à la phase terminale de la carence, on constate une dégénérescence diffuse de toutes les formes cellulaires. Dans le cas d'une hypovitaminose A, l'hypophyse, selon Zahler, semble atteinte la première et ce serait la diminution de sa capacité fonctionnelle qui entraînerait secondairement l'atrophie de la lignée séminale et du tissu interstitiel. Lorsque sont réalisées simultané-

ment l'avitaminose A et l'implantation de testostérone, on constate, d'après ZAHLER, un virage éosinophile avec hypertrophie massive des cellules acidophiles, en même temps qu'une nette augmentation de poids de l'hypophyse. (10 mg. 5 à 15 mg. au lieu de 7 mg. 5; moyenne sur 5 animaux carencés et sur 12 témoins). Chez des Cobayes en hypovitaminose A, CORNIL, CHEVALIER et PAILLAS ont obtenu une éosinophilie intense du lobe antérieur de l'hypophyse.

*Survitaminose A.*

CORNIL, CHEVALLIER et PAILLAS ont étudié l'influence de la survitaminose A chez le Cobaye. En administrant 2.700 $\gamma$ de vitamine A par jour ces auteurs ont constaté une tendance à la basophilie du lobe antérieur de l'hypophyse. Avec des doses plus fortes, non précisées, qui semblent être de 400 milligrammes par jour à en juger par leurs publications connexes, l'effet obtenu a été un aspect chromophobe du lobe antérieur.

Au niveau du pancréas endocrine, une hypervitaminose A de 400 milligrammes par jour chez le Cobaye a provoqué une considérable hyperplasie langerhansienne (CORNIL, CHEVALLIER, PAILLAS).

Une hypervitaminose A, réalisée chez le Rat à l'aide de 30 à 40.000 unités internationales par jour de vitamine A cristallisée, a montré, au niveau des surrénales, une disparition des vacuoles lipidiques et une légère atrophie de la zone glomérulaire (WOLBACH, BESSEY).

En ce qui concerne la thyroïde, nous avons trouvé peu de références.

TRUSCOTT et SADHU, d'après leurs expériences, effectuées sur le Rat supposent que la vitamine A donnée en grandes quantités, bloque le système réticulo-endothélial hépatique qui ne peut plus opérer normalement la destruction de la thyroxine. Il y a ensuite ralentissement corrélatif de la sécrétion thyroïdienne et enfin atrophie de la glande thyroïde.

DE VISSCHER a consacré un important travail à la régulation du métabolisme par les hormones et la vitamine A. Pour lui, selon ses expériences sur le Lapin, la vitamine A inhibe l'action de l'adrénaline, non pas en agissant sur la glande thyroïde elle-même, mais en inhibant le pouvoir qu'a la thyroxine de sensibiliser les

tissus à l'adrénaline. Dans le domaine clinique, cet auteur fait état d'une sédation du syndrôme nerveux de Basedowiens par traitement à la vitamine A.

Par la fluorescence en lumière ultra-violette, POPPER a décelé de la vitamine A dans le lobe antérieur de l'hypophyse chez l'Homme. Au niveau de la capsule surrénale, la même méthode a révélé, chez le Rat, la présence de vitamine A uniquement dans la zone fasciculée du cortex; lors d'hypervitaminoses, la répartition s'étend un peu en direction de la médullaire. Chez l'Homme, il y en a partout, et en petites quantités. Les surrénales semblent être un lieu de stockage de divers lipides, dont un d'entre eux est lié à la vitamine A (POPPER).

**8. Système nerveux.**

*Avitaminose A.*

Il s'agit ici d'une question particulièrement complexe et discutée. WOLBACH et BESSEY en ont fait une revue critique générale, où ils font état de nombreux travaux, dont ceux de MELLANBY, qui traitent de la croissance osseuse. En résumé, l'avitaminose A produirait une certaine accélération de la croissance du névraxe, qui, jointe à l'arrêt de la croissance osseuse, conduirait à la paralysie par compression mécanique et dégénérescence. SAUER a étudié l'innervation des épithéliums métaplasiques, rencontrés au cours de l'avitaminose A, en utilisant la méthode de ROGERS. Il a observé une très riche innervation qui, selon lui, constitue un argument contre une hypothèse de MELLANBY, selon laquelle la métaplasie est due à une perte du contrôle neurotrophique des tissus.

*Survitaminose A.*

Chez la Souris blanche, l'hypervitaminose A provoque une paralysie du train inférieur (YPSILANTI). Chez le Rat, on a constaté des troubles parétiques analogues (WESLAW, WRONSKI, WROBLEVSKI).

TARANTINO a dosé la vitamine A dans le cerveau du Rat, après protéolyse à l'aide de papaïne, par la méthode spectrophotométrique. Chez le Rat sain, le cerveau vient en second lieu, par ordre d'importance, après le foie, pour la quantité trouvée de vitamine A. Chez le Rat carencé, la vitamine A diminue son taux seulement à un stade avancé de l'avitaminose.

Nos recherches n'ont pas porté sur ces problèmes.

**9. Organes des sens.**

*Avitaminose A.*

Il ne semble pas que l'on ait décrit de lésions au niveau du neuro-épithélium olfactif.

En ce qui concerne l'œil, par contre, on connaît depuis longtemps la xérophtalmie, caractérisée histologiquement par une métaplasie malpighienne des conjonctives bulbaires et palpébrales (Mori, cité par Von Euler) ainsi que des glandes intra et extra orbitaires (Wolbach et Bessey). Au niveau de la rétine, l'hypovitaminose A chez le Rat provoque une grande fragilité des bâtonnets au centre de la rétine. L'avitaminose A stricte produit une dégénérescence de toutes les couches de la rétine, partielle à la périphérie, totale au centre (Johnson). Hale, cité par Wolbach et Bessey, a observé de l'énophtalmie chez le jeune Porc élevé avec un régime carencé en vitamine A.

Nous n'avons pas eu connaisance d'autres références sur le problème de l'avitaminose A et des organes des sens.

*Survitaminose A.*

Collazo, cité par Wolbach et Bessey, a signalé de l'exophtalmie chez le Rat survitaminé, mais ce symptôme ne fut pas retrouvé par d'autres auteurs, notamment Weslaw et ses collaborateurs. On a constaté, chez la Souris blanche survitaminée, de la photophobie et de la conjonctivite purulente (Ypsilanti).

Nous n'avons pas procédé à une étude spéciale de l'œil, ce qui sortait du cadre de nos recherches actuelles, mais nous avons constaté, chez ceux de nos Rats qui présentaient de la xérophtalmie, de la parakératose au niveau de la cornée, avec des ulcérations riches en infiltrats leucocytaires; le tissu cornéen conjonctif était très épaissi.

**10. Sang, rate, muscles.**

*Avitaminose A.*

Au niveau de la rate, on constate un abondant dépôt d'hémosidérine qui disparaît rapidement dès qu'on instaure la thérapeutique à l'axérophtol.

On n'a pu mettre en évidence de modifications caractéristiques en ce qui concerne le sang et les organes hématopoiétiques; il y a parfois de l'anémie, comme dans bien d'autres carences et, s'il

y a guérison par l'administration de vitamine A, on assiste à une intense activité érythropoiétique de la moelle (Wolbach, Bessey).

Au sujet du tissu musculaire, et en particulier du myocarde, les altérations qu'on avait cru relever autrefois sont dues en réalité à l'avitaminose E (Krakower, Axtmayer), mais il suffit, dans un régime de carence en vitamine A, de remplacer l'huile d'arachide (riche en $\alpha$-tocophérol) par l'huile d'olive pour réaliser un régime carencé en vitamines A et E.

*Survitaminose A.*

Chez le Cobaye, une survitaminose intense de 400 milligrammes par jour, provoque au niveau de la rate, une congestion de la pulpe rouge et d'abondants dépôts pigmentaires intra et extra cellulaires (Cornil, Chevallier, Paillas).

Chez le Rat, Wolbach et Bessey signalent, avec une survitaminose de 30 à 40.000 unités internationales de vitamine A cristallisée, une augmentation de volume de la rate chez quelques animaux, ainsi qu'une intense activité hématopoiétique. Notons en passant, à propos de ce fait, que beaucoup de souches de Rats contractent une grave anémie, où les hématies diminuent de 8 millions à 1 million, et qui est souvent mortelle, après splénectomie (Griffith, Farris).

**11. Appareil digestif.**

A. Glandes digestives.

1. *Glandes salivaires.*

*Avitaminose A.*

On a décrit des métaplasies malpighiennes chez le Rat au niveau des glandes salivaires, plus précisément aux canaux excréteurs (Von Euler et coll., Goldblatt et Benischek, Jurgens et Pfaltz, Wolbach et Bessey). Nous n'avons pas effectué cette recherche systématiquement et n'en avons pas observé au niveau des glandes que nous avons prélevées.

*Survitaminose A.*

Nous n'avons pas trouvé de travaux se rapportant à cette question.

2. *Pancréas.*

*Avitaminose A.*

On a signalé des métaplasies malpighiennes dans les canaux excréteurs pancréatiques, lors de l'avitaminose A chez le Rat (Follis) et au cours d'avitaminoses A, au moment de la nécropsie, chez le nourrisson (Blackfan, Wolbach). Pour notre part, nous faisons la même mention qu'à propos des glandes salivaires.

*Survitaminose A.*

Pas de références sur ce chapitre.

3. *Le foie.*

*Avitaminose A.*

Pour Wolbach et Bessey, aucun changement n'est à observer au niveau du foie de Rats carencés en vitamine A, sauf un abondant dépôt d'hémosidérine. Par contre, d'autres auteurs ont constaté, au cours d'expériences analogues, une nette atrophie hépatique (Samaras, Dietz, Hingerty). Nous n'avons pas, pour notre part, remarqué de modifications évidentes du foie quand à son volume; à la coupe, la plupart des prélèvements de foie étaient normaux ou sub-normaux : ils présentaient une légère congestion vasculaire.

*Survitaminose A.*

Chez le Cobaye, traité avec 400 milligrammes de vitamine A, Cornil et ses collaborateurs ont observé une dégénérescence érythrophile autour de la veine centro-lobulaire, de petits foyers de nécrose loin de vaisseaux, une congestion vasculaire péri et centro-lobulaire modérée; les cellules de Kupffer étaient normales. Ces auteurs, par un traitement de 2.700 $\gamma$ par jour, ont obtenu, chez le Cobaye, une congestion généralisée sans aucune altération cellulaire. Chez le Rat, l'ingestion de 4 centigrammes de carotène cristallisé, dissous dans l'huile d'arachide, administré pendant huit jours, a produit, dans les cellules périphériques des lobules, une surcharge graisseuse plus intense que chez les témoins qui ingéraient de l'huile pure; il y avait dépôt de pigment brun dans les cellules de Kupffer; l'ingestion de lipides de carottes a donné une surcharge graisseuse dans les cellules centrales du

lobule, avec le même dépôt pigmentaire (Ocana). Wolbach et Bessey survitaminant des Rats avec 30 à 40.000 unités internationales de vitamine A cristallisée par jour, durant une dizaine de jours, n'ont rien eu à signaler au niveau du foie. Pour Weslaw et ses collaborateurs, qui ont administré au Rat des doses diverses mais toujours fortes, de vitamine A (*Vogan* et *Cresavit*), par voie orale, sous-cutanée et percutanée, il y a une surcharge du système réticulo-endothélial en lipides.

Chevallier et son école ont étudié à plusieurs reprises le stockage de la vitamine A dans le foie, par des dosages spectrophotométriques; ils ont noté, chez le Cobaye, d'énormes variations individuelles, alors qu'il s'agissait de sujets très semblables quant au sexe et au poids, et de même souche: le taux de vitamine A est compris entre 5 unités internationales par gramme et 300 unités internationales. Ils ont remarqué que le simple fait d'anesthésier le Cobaye à l'éther provoque le départ de la quasi totalité de la vitamine A du foie. Quand à la fixation de la vitamine A dans le foie à la suite de son ingestion par le Cobaye, elle se fait, chez les sujets sains, presque toujours suivant le taux de 20 %. Chez les sujets amaigris ou déficients, elle se fait plus mal, suivant des taux qui peuvent baisser à 14 et même 9 % (Chevallier et Manuel).

Chez le Rat, le foie constitue le dépôt principal de vitamine A (dosages spectrophotométriques de Tarantino). La teneur du foie en vitamine A augmente de la naissance au 170e jour, puis se stabilise. Par ingestion de doses inférieures à 17.600 unités internationales par jour, il y a accumulation de vitamine A dans le foie. L'administration de 44 unités internationales par jour au Rat carencé fait augmenter son poids, mais celle de 8.800 unités internationales par jour le fait baisser (Guerrant). Pour Cox, qui a étudié la répartition de la vitamine A dans le foie humain, selon la méthode de Carr et Price, la vitamine A paraît stockée dans les cellules de Kupffer et non dans le parenchyme hépatique. La présence de vitamine A dans les cellules de Kupffer ressort également du travail de Wendt et Konig. Cependant la fluorescence de la vitamine A en lumière ultra-violette a montré à Popper sa présence chez le Rat, à la fois dans les cellules de Kupffer et dans les cellules parenchymateuses, où elle est répartie suivant une disposition qui paraît à cet auteur rappeler le chondriome. La

topographie de la vitamine A dans les divers endroits de l'organe est tout à fait irrégulière. La survitaminose A provoque une très forte fluorescence dans tous les tissus de l'organe (cellules de KUPFFER, parenchyme, vaisseaux, etc...). L'avitaminose A entraîne la disparition de la fluorescence suivant des modes très divers variant avec les conditions expérimentales auxquelles le Rat est soumis. Selon cet auteur, les cellules de KUPFFER détruisent la vitamine A ou la distribuent suivant les besoins. POPPER a procédé, à propos de la vitamine A et du foie, à des expériences très nombreuses et complexes, qu'il n'est pas possible de rapporter ici.

Dans le domaine clinique, chez l'Homme, il y a une baisse de la teneur en vitamine A dans le foie au cours des affections hépatiques, notamment les ictères et les cirrhoses (LIVIERATOS, DERVENAGAS, ANDRIOTAKIS).

### B. TUBE DIGESTIF.

#### *Avitaminose A.*

On trouve, au niveau de la portion supérieure du tube digestif (bouche et pharynx), l'apparition de phénomènes d'hyperkératose survenant aux muqueuses des gencives (cité par MOURIQUAND sans référence), du palais, de la langue, de l'organe de l'émail et du pharynx (PASSEY, LEESE et KNOX, WOLBACH et BESSEY). C'est au niveau des dents — et spécialement les incisives à croissance continue des Rongeurs — qu'a été effectué le plus grand nombre de travaux. On constate d'abord une atrophie de l'organe de l'émail, suivie par une métaplasie malpighienne de la couche des adamantoblastes. Ensuite, survient une atrophie des odontoblastes qui dépose la dentine de façon anarchique et enfin disparaissent (WOLBACH et HOWE).

Au niveau de l'œsophage, nous n'avons trouvé aucune description des effets de l'avitaminose A.

Par contre, l'estomac — surtout chez le Rat — a été l'objet de nombreuses expérimentations, en particulier à cause des rapports possibles entre l'avitaminose A et le cancer.

En effet, une longue controverse s'est ouverte, au sujet de l'avitaminose A et de l'estomac du Rat, lors d'une communication de l'auteur danois FIBIGER. Cet expérimentateur publia une série de travaux, parus dans la *Zeitschrift für Krebsforschung*, en 1913, 1914, et 1920, où il décrivait des tumeurs obtenues dans le pro-

estomac du Rat. Ces tumeurs avaient été provoquées, selon lui, par l'ingestion de Blattes du genre Spiroptera, infestées au niveau de leurs muscles par un Nématode, *Gongylonema neoplasticum*. Deux sortes de tumeurs étaient en cause, les unes bénignes (des papillomes), les autres malignes, avec métastases aux poumons et au péritoine. Une des tumeurs malignes fut greffée avec succès sur une Souris et conservée longtemps, par des passages sur plusieurs générations. Ces travaux, qui attribuaient une étiologie parasitaire possible à certains cancers, connurent une énorme célébrité et de nombreux auteurs dont Brumpt, Wood, Leiper (cités par Passey, Leese et Knox), cherchèrent longtemps à répéter ces résultats, mais sans succès. Cependant, en 1913, la question des vitamines n'était encore qu'à son extrême début et l'on ne s'aperçut pas tout de suite que Fibiger nourrissait ses Rats avec un régime qui devait être carencé en vitamine A (pain blanc et déchets de légumes cuits).

Bullock et Rohdenburg, en 1918, furent les premiers à critiquer les expériences de Fibiger. Pappenheimer et Larimore, en 1924, soumirent plusieurs lots de Rats à un grand nombre de régimes différents : régime dit « complet », comportant grains, légumes, viande, lait; régime dit « rachitique » fait de farine, de lactate de chaux, de chlorure de sodium et de citrate de fer; régime déficient en protéines, ou en vitamine A, ou en vitamines B, ou en sels divers (surtout en phosphates); régimes déséquilibrés trop alcalins ou trop acides : or, tous les Rats, sauf ceux soumis au régime dit « complet », montrèrent de l'hyperplasie épithéliale et des ulcérations au niveau du proestomac. Malgré leurs efforts, ces auteurs ne purent identifier nettement le ou les facteurs en cause parmi le nombre de ceux qu'ils avaient employés. Ils émirent cependant une hypothèse; les Rats soumis au régime incomplet ou déséquilibré ont tendance à manger des poils, dont on retrouve les débris au niveau des ulcérations; celles-ci sont donc peut-être en rapport avec l'ingestion de poils qui agissent soit comme agents irritants mécaniques, soit comme vecteurs d'agents infectieux, leur effet étant favorisé par le déséquilibre des régimes.

Cependant, vers 1926, un auteur japonais, Fujimaki, prétendit avoir obtenu un cancer du pro-estomac du Rat sous l'action d'un régime carencé en vitamine A. Mais, par la suite, ce cancer se

revela n'être qu'un cas particulièrement énorme de papillomatose. Cramer, à qui nous avons emprunté une partie de cet historique, voulant vérifier les travaux de Fujimaki, reproduisit sans peine cette papillomatose en 1927.

Domagk (cité par Von Euler, Ahlstrom et Skarzynski) décrivit, en 1933, de l'hypertrophie épithéliale au niveau du pro-estomac du Rat.

Vers 1934, 1937, Passey, Leese et Knox reprirent les travaux même de Fibiger. Ils procédèrent à des expérimentations et des contrôles sur près de 200 Rats, soumettant certains lots à un régime carencé en vitamine A, avec ou sans infestation, par *Gongylonema neoplasticum :* ils obtinrent de la papillomatose chez certains Rats qui, tous relevaient du régime carencé en vitamine A qu'ils fussent ou non parasités. Passey, et ses collaborateurs conclurent que Fibiger s'était trompé en attribuant un rôle pathogénique aux parasites et que l'avitaminose A paraissait, selon toute évidence, la cause de la papillomatose du pro-estomac du Rat.

En 1937, Cox publiait des travaux paraissant confirmer ce résultat : des Rats, carencés en vitamine A, et à condition qu'ils fussent seulement âgés de sept semaines au plus, montraient au niveau de leur pro-estomac une prolifération papillomateuse et des ulcus, accompagnés parfois d'infiltrats leucocytaires et d'œdèmes. Cet auteur, pourtant, pensait que la carence ne jouait qu'un rôle favorisant dans la pathogénie de ces lésions, qui, selon lui, trouvaient plutôt leur vraie cause dans l'hyperchlorhydrie gastrique, déclenchée par la nutrition imparfaite des Rats. La présence de poils dans l'estomac invoquée par Pappenheimer et Larimore en 1924, fut confirmée par Cox, mais celui-ci n'y attacha aucune importance, car il remarqua, en étudiant de plus près ses animaux témoins que leur estomac contenait autant de débris de poils que ceux des carencés; et les Rats de contrôle ne présentaient jamais de lésions.

Remarquons tout de suite, à propos de la pathogénie exposée par Cox, que, en 1941, Dyer et Roe ont étudié spécialement le suc gastrique des Rats carencés en vitamine A et l'ont trouvé absolument normal.

En cette même année 1937 qui avait vu sortir les travaux de Passey et ceux de Cox, Cramer publiait un long travail où il ten-

tait de faire l'état de la question, à la lumière des expériences des autres auteurs et des siennes propres, poursuivies depuis 10 ans (1927-1937). On sait que CRAMER avait répété avec succès l'expérimentation de FUJIMAKI, en 1927, réalisant sans difficulté une forte papillomatose chez des Rats carencés en vitamine A. Ce que voulut ensuite établir CRAMER dans les années suivantes, était de savoir si, sur ce terrain papillomateux, on pouvait produire une néoplasie maligne à l'aide de tel ou tel agent supposé cancérigène. Il soumit donc de nouveaux lots de Rats à l'avitaminose A pour obtenir la papillomatose. Sa surprise fut très grande de ne plus pouvoir provoquer la moindre lésion au niveau de l'estomac de ses rats. Il recommença un grand nombres d'essais, carençant les rats en vitamine A, puis en d'autres facteurs, tels que le groupe B, les soumettant à divers régimes déséquilibrés en calcium, en phosphore ou en d'autres principes, sans jamais retrouver la papillomatose précédemment obtenue. Faisant lui-même la critique de ses expériences, CRAMER envisage deux causes possibles à son échec : soit le fait que les souches de Rats utilisées n'étaient pas les mêmes, soit le fait que la papillomatose du pro-estomac du Rat est due — à l'instar du papillome du Lapin étudié par SHOPE en 1933 — à un virus, qui se trouvait être absent du milieu lors de la seconde série d'expériences.

Aussi bien, continuant la discussion de ce problème, CRAMER estime qu'en ce qui concerne les travaux de FIBIGER, ce serait une grave erreur de rejeter ses conclusions dans l'état actuel des faits: en effet, d'une part, la papillomatose que l'auteur danois avait décrite le premier, est due à l'influence de divers facteurs bien mal établis, puisqu'on ne peut pas la reproduire à volonté, régulièrement; d'autre part, si on reprend dans le détail les lésions cancéreuses observées par FIBIGER, il ne semble pas possible de les nier toutes, car, si FIBIGER a pu se tromper en prenant pour des métastases bronchiques ce qui n'était que des lésions métaplasiques avancées dues à l'avitaminose A, par contre on ne peut rien dire de tel, aujourd'hui, au sujet des métastases péritonéales relevées chez les Souris. Pour CRAMER, la question restait donc toujours posée de savoir si l'avitaminose A était la cause première des lésions tumorales du pro-estomac du Rat.

En 1940, une équipe de chercheurs danois, FRIDERICIA et ses collaborateurs, publièrent les résultats d'une série de travaux

qui avaient été entrepris sous la direction de Fibiger. Ces recherches avaient pour but de tenter de déterminer, une fois de plus, le rôle possible de l'avitaminose A dans la production des lésions du pro-estomac du Rat. L'expérimentation porta sur 188 Rats dont 76 témoins, tous examinés histologiquement. Cinq séries d'expériences furent effectuées. Dans les quatre premières, 114 Rats furent soumis à des carences en vitamine A, les unes réalisées d'une seule traite, les autres par intermittence (les Rats présentant des symptômes nets de carence aussitôt traités à la vitamine A, puis une fois guéris, remis en carence, et ainsi de suite aussi longtemps que possible) : sur les 114 animaux, 80 % présentèrent de la papillomatose, alors que, chez les témoins, il n'y en avait que chez 18 %. Dans ces quatre premières expériences, le facteur temps fut particulièrement étudié, et il est avéré, d'après les auteurs, que la durée de la carence joue un rôle essentiel dans la production de la papillomatose : les Rats soumis à l'avitaminose A pendant un temps relativement court (en général, de l'ordre de moins de 13 semaines) présentaient peu ou pas de lésions; au contraire, on trouvait de très fortes proportions de lésions dans les lots de Rats maintenus en carence pendant longtemps (20, 30 ou 50 semaines), grâce à des artifices divers (alternance de régimes normaux et avitaminés, ou jeunes Rats provenant de mères qui avaient été nourries, durant gestation et lactation, avec un régime particulièrement riche en vitamine A). Certaines de ces tumeurs étudiées présentèrent, en outre, des caractères histologiques qui ont conduit les auteurs à leur attribuer un caractère de malignité.

Pendant que s'effectuaient ces quatre premières séries d'expériences, un des auteurs de la publication, Gudjonsson, examina macroscopiquement les estomacs de 833 Rats carencés en vitamine A (carence réalisée d'une seule traite), et il trouva 9,5 % de lésions papillomateuses visibles à l'œil nu.

L'équipe de chercheurs danois procéda enfin à une cinquième expérience portant sur 22 Rats qui furent carencés pendant 18 semaines (avec la méthode d'alternances déjà mentionnée) au bout desquelles fut pratiquée, sur chaque animal, une laparotomie exploratrice qui montra, chez tous les sujets, la présence de lésions papillomateuses. Ces Rats furent ensuite remis à un régime normal pendant un an, puis sacrifiés : à l'autopsie, 2 Rats seulement sur 22 présentaient encore de la papillomatose.

Les auteurs signalèrent que de très grandes variations furent observées selon les souches de Rats, car il y avait des souches qui comportaient toujours un fort pourcentage de lésions et il y en avait d'autres qui étaient très peu atteintes. Ceci venait à l'appui de l'hypothèse émise par Cramer en 1937, et dont nous avons parlé ci-dessus.

En conclusion de leurs travaux, Fridericia et ses collaborateurs pensent que l'avitaminose A est un facteur de premier plan dans la production de papillomes au niveau du pro-estomac du Rat, mais qu'il y a certainement plusieurs autres facteurs en cause, dont plusieurs sont encore inconnus. L'hypothèse selon laquelle les tumeurs (bénignes ou malignes) ont une étiologie infectieuse — de nature virale — n'est ni confirmée ni infirmée par leurs expériences.

Depuis 1940, d'autres publications ont été consacrées à ce problème. Pour Wolbach et Bessey (1942), l'avitaminose A ne produit aucun effet, qui lui soit directement imputable, sur l'estomac. Sugiura, en 1942, a comparé les résultats de deux types de régimes, l'un carencé en vitamine A seule, l'autre carencé en vitamine A et en vitamines du groupe B, sur l'estomac du Rat : la double carence a provoqué de l'hyperplasie épithéliale et des hémorragies au niveau du pro-estomac, après 60 jours, tandis que l'avitaminose A pure n'a rien déterminé. Enfin, selon Zucker et ses collaborateurs, l'hyperplasie du pro-estomac du Rat n'est pas spécifique de la double carence en vitamine A et en vitamines B, car on peut l'éviter par la seule augmentation du taux de caséine du régime. Ces auteurs émettent l'hypothèse de l'existence d'un facteur anti-lésionnel dans la caséine.

Dans le domaine clinique, on a préconisé l'emploi thérapeutique de la vitamine A, dans certains cas d'ulcus gastro-duodénaux (Boller, Will).

Les effets de l'avitaminose A au niveau de l'intestin paraissent avoir été peu étudiés : pour Wolbach et Bessey, on n'observe pas de modification, ou tout au plus une certaine atrophie des glandes intestinales. Stryker et Janota n'ont pas constaté d'influence de l'avitaminose A sur la perméabilité aux germes et aux toxines de l'intestin du Rat. Page et Bercowitz ont remarqué une diminution de l'absorption de la vitamine A lors de la colite ulcéreuse chronique. Durant ces toutes dernières années, des ten-

tatives de dépistage précoce de l'avitaminose A, chez le nourrisson de sexe masculin, ont été faites par des auteurs allemands : par la méthode des frottis, on décèlerait de précoces métaplasies malpighiennes au niveau du rectum (Brugsch, Hohlweg). Ce sont les seules publications où nous ayons jamais trouvé mention de métaplasies malpighiennes au niveau d'une muqueuse à cellules cylindriques du tube digestif.

*Survitaminose A.*

Les auteurs qui ont étudié systématiquement les effets de la survitaminose n'ont pas noté de grandes modifications au niveau du tractus digestif, sinon une surcharge lipidique du système réticulo-endothélial (Weslaw et coll.) et de la diarrhée sanguinolente (Ypsilanti).

Par fluorescence en lumière ultra-violette, on décèle la vitamine A chez le Rat, au niveau de la paroi du duodénum et du grêle, après ingestion d'au moins 900 unités internationales. Sinon, on ne la trouve que dans les cellules adipeuses. On peut suivre la progression de la vitamine A dans les cellules épithéliales, les histiocytes, les chylifères, puis les lymphatiques de plus gros calibre, jusque dans la couche sous-séreuse. L'absorption se fait depuis la première portion du duodénum jusqu'à l'iléon, le maximum étant observé au début du jujénum. Chez l'Homme, aucune fluorescence n'a pu être décelée (Popper).

III

# RECHERCHES PERSONNELLES

## A. TECHNIQUES ET MATÉRIEL UTILISÉS

Notre expérimentation a porté exclusivement sur le Rat albinos mâle. Plusieurs lots ont été constitués, comprenant soit des sujets très jeunes, dont le poids initial était de 45 à 55 grammes, soit des sujets plus âgés, dont le poids initial était de 140 à 150 grammes.

Ces animaux ont été placés, par groupe, de deux ou trois au plus, dans des cages métalliques et cimentées, comportant à mi-hauteur une planche épaisse, percée d'orifices, et où les Rats pouvaient en rongeant le bois, limer leurs incisives à croissance continue. Ce détail a son importance car, si les incisives du Rat s'allongent exagérément, l'animal ne peut plus mastiquer et meurt d'inanition. Les cages étaient situées dans un local moyennement éclairé et où régnait une température constante de 22° C.

Le régime auquel étaient soumis les Rats en expérience était de composition suivante :

| | |
|---|---|
| Caséine | 180 grammes. |
| Amidon | 650 » |
| Mélange salin | 40 » |
| Levure sèche | 80 » |
| Huile d'arachide | 50 » |
| Vitamine D (Stégoryl) (1) | 0,1 mg. |
| pour un kilogr. de mixture sèche. | |

La mixture était additionnée de 1.800 grammes d'eau, chauffée jusqu'à consistance d'empois, refroidie et conservée au frigidaire, à + 4° C.

Le mélange salin que nous avons utilisé est le mélange salin n° 185 de Mac Collum et Davis :

| | |
|---|---|
| Chlorure de sodium | 4,67 grammes. |
| Sulfate de magnésium | 7,19 » |
| Phosphate monosodique | 9,38 » |
| Phosphate bipotassique | 25,78 » |
| Phosphate monocalcique | 14,60 » |
| Citrate de fer | 3,19 » |
| Lactate de calcium | 35,15 » |

(1) Nous remercions très vivement les Laboratoires Roussel qui nous ont fourni gracieusement le Stérogyl nécessaire à nos expériences.

La caséine employée, contrôlée à l'aide de la réaction de CARR et PRICE, modifiée par JAVILLIER, n'a pas montré la présence de caroténoïdes pouvant s'y trouver à un taux égal ou supérieur à une unité internationale pour 100 grammes.

Le régime que nous avons fait suivre à nos Rats en expérience est très voisin de la plupart de ceux des auteurs que nous avons

| AUTEURS | Protides g. % | Glucides g. % | Lipides g. % | Sels minéraux g. % | Levure g. % | Divers |
|---|---|---|---|---|---|---|
| COX | caséine 18 | amidon 51 | Saindoux 24 | Mélange salin 4 | 3 | Pas de vitamine D. |
| FRIDERICIA et coll. | « 18 | « 54 | Lard 15 | « 5 | 5 | Pas de vitamine D. gélose % |
| KUNCZ | « 10 | « 33 | Huile d'arachide 6,6 | « 6,6 | 10 | Vitamine D (taux non précisé). Farine de seigle 38 % |
| MORITZ | « 18 | « 67 | Huile de sésame 5 | « 4 | 10 | Vitamine D (taux non précisé). |
| MOULT | « 10 | flocons de riz 38 | Huile de noix 5 | « 4 | 8 | Vitamine D (taux non précisé). Farine de tourteaux d'arachide : 30 %. Germes de blé 5 %. |
| PAPPENHEIMER et coll. | « 21 | amidon 57,7 | " Crisco " 17 | « 3,7 | 0,6 | |
| PUGSLEY et coll. | « 18 | « 65 | Huile de blé 5 | « 4 | 8 | Vitamine D : 300 unités internationales %. |

pu consulter; nous citons quelques-unes des formules les plus classiques dans un tableau synoptique, auquel nous prions le lecteur de vouloir bien se reporter.

Il est à noter que nos animaux ont, sauf rares exceptions, très bien accepté la nourriture que nous leur fournissions et qu'ils consommaient la plus grande partie de leur ration quotidienne largement distribuée, ceci parfois jusque dans les stades avancés de l'expérimentation.

Les Rats en expérience ont été répartis en plusieurs lots.

Les uns (lots II à VII), correspondant aux expériences d'avitaminose A, ne recevaient que notre régime et de l'eau à volonté.

D'autres (lot VIII), correspondant aux expériences de survitaminose A, étaient soumis au même régime, mais ont reçu une

trentaine d'injections de vitamine A, en concentré huileux titré (1), de 30.000 unités internationales tous les deux jours pendant une période de 80 jours. Une telle posologie nous a paru suffisamment éloignée à la fois de doses physiologiques normales et de doses excessives, comportant une toxicité brutale.

Des témoins (lot I), étaient nourris avec la mixture carencée, la vitamine A leur étant donnée, per os, à raison de 20 unités internationales par jour; d'autres témoins avaient été soumis à un régime mixte, composé pour partie du mélange carencé, et pour partie de légumes verts riches en caroténoïdes, d'autres témoins, enfin, avaient un régime à base de grains d'avoine et de carottes.

Comme on peut le remarquer en se reportant au graphique que nous donnons pour exprimer les variations de poids de nos animaux, les délais d'établissement de la carence n'ont pas été les mêmes pour tous les lots. Ce fait est probablement dû aux différences, qui existaient d'un animal à l'autre, dans la réserve hépatique de la vitamine A. Nous avons rencontré de semblables phénomènes chez les divers auteurs dont nous avons pu étudier l'expérimentation : selon les lots de Rats carencés, le début de l'avitaminose survenait, par exemple, dans les expériences de Moritz entre 21 à 30 jours, dans celles de Fridericia et ses collaborateurs, entre 30 et 70 jours, dans celles de Cox, entre 63 à 98 jours. D'autre part, ce dernier auteur signale n'avoir jamais pu réussir à carencer des Rats adultes, d'un poids moyen de 200 grammes.

En outre, on ne peut pas établir un parallélisme rigoureux entre la durée de la carence et l'intensité de ses effets dans l'organisme. Certains lots de Rats — comme le lot IX, par exemple, au sujet duquel on trouvera quelques détails ci-dessous — ont présenté des signes d'avitaminose très marqués (tant macroscopiques que microscopiques), de façon précoce (entre 26 et 45 jours environ). D'autres lots, au contraire, comme le lot III, n'ont manifesté d'effets semblables que bien plus tard (entre 90 et 110 jours environ).

Nous reconnaissons volontiers, toutefois, que de telles variations auraient peut-être été atténuées, si nous avions pu utiliser des

(1) Amunine injectable. Nous remercions, à ce sujet, la maison Byla pour son aide très obligeante.

sujets provenant tous d'une même souche de race pure. Il ne nous a malheureusement pas été possible, pour des raisons matérielles, de réaliser ces conditions expérimentales, dans le présent travail.

Nos expériences ont porté sur trente animaux, dont trois survitaminés, sept témoins et vingt carencés.

Un des lots de Rats carencés (IX), provenait d'expériences réalisées par M. le Professeur Blaizot, à son laboratoire de Physiologie de la Faculté des Sciences de Toulouse, et nous prions le lecteur de se reporter, pour les détails techniques relatifs à ces animaux, à l'article correspondant cité dans nos références. Les conditions expérimentales ont été celles que nous avons suivies dans nos propres essais. La courbe de poids de ces sujets, (marquée T dans cette publication) fait état d'une carence sévère s'étant déroulée en 45 jours environ.

Les animaux ont été sacrifiés à des stades divers de l'expérimentation, sauf en ce qui concerne quelques Rats, trouvés morts dans leur cage, et que nous n'avons pu examiner histologiquement.

Nous nous sommes référés essentiellement, pour juger de l'établissement de la carence chez nos animaux, à la courbe de poids, montrant, chez les sujets en avitaminose, un plateau suivi d'une chute nette.

La mort était donnée au gaz d'éclairage, les organes étaient aussitôt prélevés, fixés dans le liquide de Duboscq-Brazil, inclus à la paraffine et colorés, le plus souvent selon la méthode de Van Gieson, ou par la méthode trichromique de Masson.

*
* *

## B. RAPPEL HISTOLOGIQUE DE LA STRUCTURE NORMALE DU TUBE DIGESTIF DU RAT ALBINOS

**Cavité bucco-pharyngée.**

Elle est tapissée par un épithélium malpighien qui, sur toute l'étendue de la cavité bucco-pharyngée, présente une couche cornée bien individualisée. La muqueuse elle-même est du type classique dermo-papillaire.

Sur la face supérieure de la langue, les cellules de l'assise basale, situées au sommet des papilles dermiques, prolifèrent et constituent une sorte de petit bulbe pileux de forme ovoïde, au niveau

duquel les cellules possèdent, de la même façon, une importante pigmentation. Les cellules les plus centrales subissent une dégénérescence cornée brutale, non précédée de kératohyalinogenèse. La substance cornée fait alors saillie dans la cavité buccale et dépasse largement le niveau de la couche cornée de l'épithélium proprement dit; cette dernière se fait suivant le mode épidermique : son apparition est précédée par une très importante formation de kératohyaline.

Il convient de remarquer ainsi que l'ensemble de l'épithélium buccal se présente chez le Rat avec une structure très sensiblement différente de celle que l'on observe chez de nombreux Mammifères, et en particulier chez l'Homme.

**Œsophage.**

La muqueuse comporte un épithélium, son chorion et une *mucularis mucosæ*. L'épithélium est malpighien, avec une assise basale, reposant sur une vitrée, composée de cellules cylindriques tassées les unes contre les autres, et présentant une activité cinétique extrêmement réduite (comme d'ailleurs toutes les autres cellules de l'épithélium) : il est fréquent de n'observer aucune mitose sur toute l'étendue d'une coupe transversale. Le corps muqueux de Malpighi comprend trois à quatre couches de cellules, dont on distingue bien les filaments d'union. L'assise granuleuse est peu riche en kératohyaline. La couche lumineuse est le plus souvent bien individualisée. La couche cornée est épaisse, homogène. La couche desquamante est mince et se détache tout de suite, ce qui donne à l'ensemble de la couche cornée son aspect homogène. La hauteur totale moyenne de l'épithélium est d'environ 50 $\mu$, sur lesquels la couche cornée occupe à elle seule au moins 20 $\mu$. Le chorion est fibreux. La *muscularis mucosæ*, plus ou moins nette suivant les endroits, comporte des faisceaux musculaires discontinus essentiellement longitudinaux, disposés suivant une ou deux couches. La muqueuse œsophagienne du Rat ne comporte pas de glandes.

Ajoutons qu'elle est, dans son ensemble, irrégulière et qu'elle dessine de nombreux plis qui font saillie dans la lumière; cette irrégularité de structure est accentuée par de légères variations d'épaisseur de la couche cornée.

La celluleuse est peu épaisse et comporte de nombreux vaisseaux

dans une structure conjonctive assez lâche. Elle envoie des invaginations qui repoussent toute la muqueuse et donnent à la lumière de l'œsophage son aspect festonné.

La musculeuse comprend deux plans qui ne s'agencent pas selon la disposition habituelle. Les fibres musculaires ont une disposition hélicoïdale irrégulière. Sur les coupes totales transversales, les faisceaux musculaires se présenteront sous des incidences variables, simulant tour à tour la disposition circulaire ou longitudinale, mais ils montreront en réalité tous les aspects intermédiaires. La tunique musculeuse est d'autant plus épaisse que l'on se rapproche davantage de l'estomac; dans le tiers supérieur de l'œsophage, elle forme environ les deux tiers de toute la paroi, alors que dans le tiers supérieur, elle en constitue les sept à huit dixièmes. Les fibres musculaires sont, du haut en bas de l'œsophage, du type strié. Le plexus intermyentérique est peu développé.

L'adventice est une gaine conjonctivo-graisseuse très mince, sans particularités notables.

**Estomac.**

Comme chez beaucoup de Mammifères, la poche gastrique du Rat comporte deux portions de dimensions à peu près équivalentes, mais de structures tout à faits différentes. L'une, supérieure, est appelée pré ou pro-estomac, « rumen », ou encore portion cardiale (ou cardiaque). L'autre, inférieure, et qui lui fait suite directement, sans en être séparée par le moindre rétrécissement, est nommée post-estomac, « fundus » ou portion pylorique, ces termes s'entendant sans préjuger de la structure histologique exacte de l'ensemble de chacune de ces régions. Seule, de toutes façons, la deuxième portion apparaît comme la zone proprement fonctionnelle de l'estomac.

L'œsophage débouche au milieu de la petite courbure; son abouchement correspond à la limite inférieure du pro-estomac.

a) *Le pro-estomac.*

Le pro-estomac, qui est translucide, mince et rose clair sur le vivant, a une constitution voisine de celle de l'œsophage : il s'en distingue cependant par un certain nombre de caractères, sur lesquels notre attention a été plus particulièrement attirée.

La muqueuse comprend d'abord un épithélium malpighien kératinisé. La limite entre l'épithélium et le chorion est le plus souvent régulière, il existe cependant de place en place de minuscules papilles dermiques. L'assise basale est constituée par des cellules cylindriques, fortement serrées les unes contre les autres et qui ne présentent qu'une activité cinétique très réduite. La couche granuleuse est riche en kératohyaline; les grains, très volumineux, occupent la majeure partie de la cellule; la couche cornée, très festonnée, épaisse, homogène, desquame par petits lambeaux; les processus de kératinisation, qui se font suivant le mode épidermique, aboutissent à la formation de lamelles cornées, très tassées les unes contre les autres au contact de la couche lumineuse, et se détachant les unes des autres uniquement dans la partie superficielle de la couche cornée. Cette couche cornée a un dessin irrégulier et présente un aspect festonné qui est dû à la présence de très nombreuses papilles. Celles-ci sont constituées par des épaississements locaux épithéliaux intéressant soit la couche cornée seule, soit la couche cornée et les couches cellulaires sous-jacentes. Ces papilles cornées, très rapprochées les unes des autres, d'allure conique, le plus souvent légèrement inclinées, peuvent être interprétées comme des organes rudimentaires de broiement, au même titre que les papilles filiformes de la langue. La hauteur de l'épithélium est d'environ 60 $\mu$, la couche cornée en occupant à peu près la moitié. Le chorion est assez mince, fibreux et la *muscularis mucosæ*, formée d'une intrication de fibres circulaires et longitudinales, est plus épaisse que celle de l'œsophage. La celluleuse est de contexture lâche, bien vascularisée. Comme au niveau de l'œsophage, la celluleuse soulève la muqueuse et provoque la formation de nombreux plis.

La musculeuse, épaisse d'environ 400 $\mu$, comporte une couche interne de fibres circulaires et une couche externe de fibres longitudinales. Les fibres sont ici du type musculaire lisse. Le plexus d'Auerbach est peu développé et représenté par quelques rares groupes ganglionnaires, situés entre les deux couches de fibres musculaires.

La séreuse n'offre pas à considérer de caractère particulier.

b) *Le post-estomac.*

Le post-estomac, opaque, épais et rose foncé sur le vivant, présente les quatre tuniques habituelles du tube digestif.

1. *La muqueuse* possède des formations glandulaires importantes dont la structure varie suivant la région considérée. A cet égard, on retrouve les trois types classiques de la muqueuse gastrique : muqueuse cardiale, muqueuse fundique et muqueuse pylorique. D'une manière générale, le chorion de ces muqueuses est très mince, à peine visible, un peu plus net dans la région pylorique proprement dite. La *muscularis mucosæ* est nette, rectiligne.

La muqueuse cardiale est caractérisée par des glandes tubulaires, rectilignes, régulièrement calibrées, bien isolées les unes des autres par de fines travées collagènes. La lumière est fine, mais cependant visible, bordée par une rangée de cellules prismatiques, à protoplasme finement granuleux, légèrement vacuolaire dans la partie apicale de la cellule, possédant un noyau le plus souvent sphérique, repoussé au pôle basal de la cellule. L'ensemble des formations glandulaires se rapproche par leurs caractères des glandes de la portion pylorique. Le passage entre la muqueuse cardiale et la muqueuse œsophagienne se fait sans transition.

La muqueuse cardiale s'étend sur une très courte longueur et ne possède du côté de la petite courbure que deux ou trois tubes glandulaires.

La muqueuse fundique est revêtue par un épithélium cylindrique simple et comprend de nombreuses formations glandulaires. Celles-ci sont étroitement tassées les unes contre les autres, elles sont rectilignes sauf dans leur portion terminale, où elles sont tendance à s'incurver sans venir pour cela buter contre la *muscularis mucosæ* et prendre un aspect en crosse, comme on le trouve chez de nombreux Mammifères et chez l'Homme en particulier. Les lumières sont excessivement fines, très peu visibles.

L'épithélium superficiel est constitué par des cellules muqueuses fermées, riches en mucus. Le mucus n'occupe que le pôle apical des celllules. Cet épithélium s'invagine et dessine de nombreux *infundibula* qui sont ici particulièrement étroits, très tassés les uns contre les autres et d'aspect rectiligne. Ceux-ci se continuent progressivement avec les glandes fundiques. Les cellules présentent une richesse en mucus de moins en moins grande et, bientôt, la lumière glandulaire est bordée par une rangée de cellules cubiques, à noyaux le plus souvent sphériques à chromatine poussiéreuse, à protoplasme très finement granuleux et basophile.

Le noyau occupe le pôle basal de la cellule. Ces cellules, qui correspondent aux cellules principales, sont dénuées de toute sécrétion muqueuse. Elles se distinguent nettement des cellules bordantes qui s'intercalent entre elles et qui possèdent chez le Rat les caractères habituels de cette catégorie cellulaire, c'est-à-dire une forme globuleuse, des limites cellulaires nettes, un protoplasme légèrement acidophile, un noyau sphérique occupant le centre de la cellule. Dans la région moyenne de la glande, les cellules principales deviennent très rares; elles sont remplacées par de volumineuses cellules à protoplasme blanchâtre, à noyau aplati, rejeté au pôle basal, et qui présentent très fortement les réactions du mucus (ainsi que nous avons pu le voir par le mucicarmin et par la métachromasie du bleu de toluidine). Dans leur portion terminale, les glandes sont constituées avant tout par des cellules principales dont le pôle basal est fortement basophile, homogène, alors que le pôle apical présente de nombreuses vacuoles souvent très volumineuses. En aucun cas, nous n'avons pu déceler la présence de mucus à leur niveau. Le noyau est rond, occupe le pôle basal et possède un gros nucléole central. Il faut ajouter qu'il existe de place en place, et notamment dans la partie moyenne de la partie terminale, des cellules à protoplasme fortement fuchsinophile, coloré en rose vif par le trichrome de Masson.

Il convient d'insister ainsi sur le net polymorphisme des cellules fundiques gastriques du Rat. Nous notons en particulier la présence de cellules muqueuses vraies à leur niveau qui se distinguent nettement des cellules principales, appelées classiquement, bien souvent, cellules muqueuses. Il faut remarquer enfin que les culs-de-sac glandulaires ne sont séparés les uns des autres que par un très mince feutrage collagène. La hauteur de la muqueuse fundique est d'environ 500 $\mu$.

La muqueuse pylorique provient d'une transformation progressive de la muqueuse fundique. On assiste à une extension des cellules du revêtement superficiel et de la portion initiale des glandes fundiques, vers la partie profonde de la muqueuse. Dans une zone intermédiaire, les glandes ont une structure mixte; elles sont constituées, dans leur portion superficielle, par des cellules de type muqueux et, dans leur portion profonde, par des cellules qui possèdent essentiellement le caractère des cellules bordantes.

La muqueuse pylorique elle-même, qui s'étend sur une longue

portion, est constituée par des glandes tubulaires, régulières, bien séparées les unes des autres par une fine trame collagène. Les cellules prismatiques, de petite taille, possèdent un noyau ovoïde ou sphérique, rejeté au pôle basal de la cellule; bien que le pôle apical contienne une quantité importante de mucus, les cellules ne présentent pas le caractère habituel des cellules muqueuses et ont, comme les cellules de l'épithélium superficiel de la muqueuse fundique, un protoplasme assez nettemente basophile et bien différent du cytoplasme spongieux des cellules muqueuses vraies que l'on rencontre dans la portion moyenne des glandes fundiques.

La hauteur de la muqueuse pylorique est d'environ 250 $\mu$.

2. *La celluleuse* est très mince, haute de 50 $\mu$ environ. La contexture est lâche, surtout à la base des plis que forme la muqueuse.

3. *La tunique musculeuse* du post-estomac est de moins en moins épaisse au fur et à mesure que l'on se rapproche du duodénum. L'épaisseur moyenne en est d'environ 300 $\mu$.

La musculeuse repose sur la séreuse.

**Intestin grêle.**

L'intestin grêle est long d'environ 40 centimètres, large de 4 millimètres et comporte une structure à peu près uniforme sur toute son étendue.

La muqueuse de l'intestin grêle, dans sa partie haute, comprend des villosités très longues (environ 800 $\mu$), filiformes, le plus souvent rectilignes, assez régulièrement allongées les unes à côté des autres, parfois au contraire intriquées les unes dans les autres, bordées par un épithélium cylindrique simple, avec quelques rares cellules caliciformes à la base des villosités. A côté des glandes de Lieberkuhn, de structure classique, il existe, dans la première portion du duodénum, des glandes de Brunner.

Celles-ci se présentent comme des glandes tubulaires pelotonnées, formant une couche continue, située à la fin de la celluleuse et de la muqueuse. Ainsi que Renaut l'avait décrit, il s'agit là de glandes séreuses; pour notre part nous n'avons pu déceler la présence de mucus, même à l'état de traces, à leur niveau.

Dans la partie jéjuno-iléale de l'intestin grêle, les villosités sont beaucoup moins hautes (300 $\mu$), trapues, souvent de forme conique avec une base large, ou parfois d'aspect rectangulaire.

Le chorion et la *muscularis mucosæ* sont minces, peu visibles. La celluleuse est également mince (environ 25 $\mu$) et soulève la muqueuse en dessinant, surtout au niveau du jéjunum, des valvules conniventes. Les plexus de MEISSNER sont nets.

La musculeuse, peu épaisse (environ 100 $\mu$) n'offre rien de particulier à noter, sinon des plexus d'AUERBACH bien visibles. Il est à remarquer que la muqueuse de l'intestin grêle subit assez souvent des altérations, généralement limitées aux villosités et plutôt à leur sommet, caractérisées par une importante desquamation. Cependant, ces phénomènes de desquamation respectent les culs-de-sac glandulaires.

On trouve de nombreuses plaques de PEYER, volumineuses, principalement au niveau de l'iléon.

**Gros intestin.**

On peut distinguer les trois portions cæcale, colique et rectale.

a) *Cæcum.*

Le cæcum, chez le Rat, se présente comme une portion bien individualisée du tube digestif, en forme de vaste dilatation ampullaire ,de 1 centimètre de diamètre sur 2,5 centimètres de largeur, très légèrement resserrée en son milieu. Il est fermé à ses deux extrémités supérieure et inférieure et présente, sur son bord droit, les abouchements, disposés l'un au-dessus de l'autre, du côlon et de l'iléon. L'extrémité inférieure est donc de forme bien différente de l'appendice qui lui correspond chez l'Homme.

La muqueuse présente des glandes de LIEBERKUHN profondes, à lumière visible, régulièrement tassées les unes contre les autres, très riches en cellules muqueuses caliciformes. Le chorion et la *muscularis mucosæ* sont très minces, ainsi que la celluleuse. La musculeuse est plus épaisse qu'au niveau du grêle.

b) *Côlon.*

Ce segment du gros intestin reprend un calibre analogue à celui du grêle. Le côlon a environ 4 millimètres de large et 10 centimètres de long en moyenne. On y voit de nombreux replis au nombre d'une douzaine en général sur une section transversale, formée par la celluleuse recouverte de la muqueuse. Ces tuniques sont analogues à celles décrites au niveau du cæcum; on y remarque de nombreuses cellules caliciformes.

c) *Rectum.*

Le rectum a une structure assez analogue à celle du côlon, mais la *muscularis mucosæ* est épaisse et provoque la formation de larges replis, occupés en leur centre par le conjonctif de la celluleuse. On note la présence d'amas lymphoïdes, d'ailleurs peu nombreux. La musculeuse est également plus épaisse, particulièrement en ce qui concerne la couche interne circulaire.

## C. MODIFICATIONS OBSERVÉES AU COURS DE L'AVITAMINOSE A.

**Langue.**

Nous n'avons pas relevé de modifications nettes au niveau de la langue de nos Rats carencés.

*Œsophage.*

Deux sortes de résultats sont à noter, suivant que l'examen histologique s'adressait à des lots de Rats sacrifiés à une période précoce de la carence, ou à des lots sacrifiés à une période tardive.

a) *Lots de Rats carencés sacrifiés tôt.*

On assiste à deux sortes de phénomènes caractéristiques. D'une part, on observe une atrophie débutante du début de l'épithélium. Cette atrophie comporte une réduction du nombre des couches cellulaires, qui, de cinq à six couches dans l'épithélium normal, passe à trois, ou deux couches seulement, suivant les sujets ou les régions considérées. Cette réduction de hauteur, porte, dans ces cas, surtout sur les couches génératrice, filamenteuse et granuleuse, la couche cornée, bien que modifiée d'aspect comme nous allons le préciser, ne présentant pas d'amincissement; la mensuration des couches cellulaires montre une diminution d'épaisseur qui est environ du tiers (20 $\mu$ en moyenne, au lieu de 30 chez les témoins). On remarque surtout un aplatissement de l'assise basale, signe classique d'atrophie épithéliale, bien connu en dermatologie : les noyaux qui sont, chez le sujet normal, ovoïdes, perpendiculaires à la vitrée, tassés les uns contre les autres, deviennent allongés, parallèles à la vitrée et bien plus rares.

D'autre part, on observe une kératinisation atypique, d'allure bien particulière. La kératohyaline disparaît presque complètement, les limites entre les diverses couches cellulaires deviennent

indistinctes. Nous insistons surtout sur l'aspect de la couche cornée, qui est floue, lamelleuse, sans cohésion : elle desquame par de fines strates kératiniques, séparées entre elles par des espaces plus ou moins larges, ce qui donne à l'ensemble de la couche cornée, d'ailleurs difficile à délimiter exactement, une hauteur souvent supérieure à la normale (30 $\mu$ au lieu de 25 $\mu$).

Ces aspects divers se retrouvent tous, plus ou moins accentués, dans les stades précoces de la carence.

b) *Lots de Rats carencés sacrifiés tard.*

Les lésions épithéliales de la muqueuse œsophagienne sont ici beaucoup plus marquées. On assiste essentiellement à une atrophie considérable de l'épithélium. La diminution de hauteur des couches cellulaires est objectivée par la mensuration : l'épaisseur n'atteint pas, en effet, le tiers de la normale (9 $\mu$ contre 30 $\mu$). On retrouve les caractères déjà décrits: aplatissement de la couche basale génératrice, à laquelle il est d'ailleurs difficile de donner ce nom en toute certitude, tant l'aspect en est modifié; présence au-dessus d'elle d'une seule couche cellulaire qui ne contient que de rares grains de kératohyaline.

Quand à la couche cornée, on lui reconnaît, parfois, cette structure floue et lamelleuse qu'on observe dans les premiers stades de la carence, mais le plus souvent, ici, dans la période avancée de l'avitaminose, la couche cornée est surtout amincie, fréquemment de moitié (12 $\mu$ au lieu de 25 $\mu$ en moyenne).

**Proestomac.**

On retrouve, au niveau du pro-estomac, dont la structure histologique est voisine de celle de l'œsophage, des aspects lésionnels du même genre que ceux que nous venons de décrire, mais avec quelques différences cependant.

a) *Lots de Rats carencés sacrifiés tôt.*

Nous n'avons pas rencontré ici d'atrophie débutante de l'épithélium malpighien. A la mensuration d'ailleurs, la hauteur de l'épithélium n'est pas diminuée. La couche basale, le corps muqueux de Malpighi et la couche granuleuse demeurent nets, sans modifications notables.

Par contre, la kératinisation devient déjà atypique. La couche cornée prend son aspect effiloché, lamelleux, mal individualisé.

On assiste à une atténuation, ou même à une disparition, du festonnage que dessine la couche cornée normale. Les papilles cornées, qui hérissent habituellement en grand nombre la surface de l'épithélium, se font très rares. Les affinités tinctoriales même de la kératine sont altérées et on peut observer une sorte de polychromatophilie de la substance cornée. Il serait intéressant, par ailleurs, de préciser le mécanisme physico-chimique de ces modifications histologiques.

Un lot de nos Rats carencés, sacrifiés à une période intermédiaire, nous a montré des modifications d'aspects de l'épithélium, qui font la transition entre ceux que nous venons de décrire et ceux dont nous allons parler ci-dessous. On retrouve, en effet, de la kératinisation atypique, mais on constate déjà une nette atrophie de l'épithélium.

b) *Lots de Rats carencés sacrifiés tard.*

On observe ici une atrophie considérable de l'épithélium : celui-ci se réduit à une ou deux couches cellulaires, dont l'épaisseur le plus souvent n'atteint pas la moitié de la normale (14 $\mu$ au lieu de 32 en moyenne). La couche basale est très difficile à individualiser et est surmontée d'une couche cellulaire très peu nette, où l'on ne rencontre que rarement de la kératohyaline. Les papilles cornées disparaissent de la surface. La couche cornée est de très mince épaisseur et desquame vite, mais, cependant, irrégulièrement selon les endroits.

Nous n'avons jamais observé de formations papillomateuses au niveau du pro-estomac de nos Rats carencés.

Disons également que la structure du conjonctif de la muqueuse, celle de la celluleuse et de la musculeuse étaient sensiblement normales : toutefois, le tissu conjonctif du chorion présentait une texture fibreuse collagène plus ou moins serrée.

**Post-estomac.**

Au niveau du fundus, les lésions sont peu évidentes, à première vue. On ne remarque pas, notamment, de diminution importante de la hauteur de l'épithélium. En surface, il n'existe ni ulcérations, ni jamais la moindre ébauche d'une métaplasie malpighienne. Il existe cependant d'indiscutables modifications au niveau des glandes fundiques elles-mêmes. Wolbach et Bessey avaient déjà

parlé de lésions d'atrophie, d'ailleurs peu nettes, au niveau des glandes du tractus digestif. Pour notre part, nous avons trouvé, à peu près chez les 4/5e des Rats expérimentés, des images lésionnelles, qui se traduisaient par une allure atrophique intéressant la totalité de la glande fundique, mais plus spécialement sa portion distale. L'atrophie porte sur toutes les catégories cellulaires et surtout sur les cellules bordantes dont le diamètre passait sur nos coupes de 12 $\mu$ à 8 $\mu$, en moyenne. L'acidophilie des cellules bordantes était très diminuée et rendait la distinction, entre ces cellules et les cellules principales, infiniment moins nette que chez les animaux normaux.

Au niveau de la région terminale des glandes, l'aspect atrophique s'accentuait bien souvent, les glandes se terminant sous l'aspect de tubes grêles, ne donnant qu'exceptionnellement des images pseudo-acineuses par section transversale. Ces tubes étaient constitués, dans cette portion, essentiellement par des cellules principales, de structure et d'affinités tinctoriales par ailleurs normales. La richesse en cellules bordantes, par contre, était nettement diminuée. Dans cette portion terminale, nous avons trouvé à plusieurs reprises une importante sclérose du chorion, qui s'infiltrait assez largement entre les culs -de sac glandulaires, provoquant l'aspect atrophique que nous avons déjà décrit. Les cellules muqueuses n'ont présenté aucun changement morphologique ou histochimique. On peut ajouter, par ailleurs, que l'activité cinétique des cellules glandulaires était beaucoup moins importante sur les animaux carencés que sur les animaux témoins.

Il convient toutefois de remarquer que nous n'avons jamais trouvé de lésion atrophique aussi importante que pour la portion malpighienne de l'estomac. Dans tous les cas, les glandes fundiques conservaient une structure histologique compatible avec une très certaine activité fonctionnelle. Rappelons d'ailleurs, ainsi que nous l'avons déjà dit, que Dyer et Roe n'avaient pas observé de troubles dans la sécrétion gastrique, au cours de l'avitaminose A chez le Rat.

Nous n'avons pas trouvé de modification importante au niveau de la muqueuse pylorique proprement dite.

**Intestin.**

La muqueuse intestinale, au niveau du grêle, nous a montré, à plusieurs reprises, de profonds délabrements.

On assiste assez fréquemment, à une exagération de la desquamation de la muqueuse qui aboutit dans les cas extrêmes à une nécrose de toute la villosité. Bien souvent ces lésions s'étendent sur la plus grande partie de la muqueuse d'une section transversale, mais, d'autre part, ce n'est généralement qu'un segment du grêle — duodénum ou jéjunum ou iléon — qui est atteint. On constate parfois une prolifération fibroblastique qui vient combler, plus ou moins complètement, les régions nécrosées. Dans certains cas, il apparaît une infiltration leucocytaire, dans d'autres, il n'y a aucune inflammation. Ces processus respectent, dans la majorité des cas, les culs-de-sac glandulaires. Il ressort de l'ensemble de ces données, que ces lésions, constatées au niveau de l'intestin grêle, présentent une très nette irrégularité dans leur aspect. Disons, par ailleurs, qu'on ne les trouve pas chez tous les Rats carencés et que tous les sujets atteints appartiennent à des catégories très diverses, aussi bien à des lots sacrifiés à une période précoce de la carence, qu'à des lots sacrifiés à un stade avancé. Ces lésions sont donc d'un caractère très inconstant.

Nous soulignons, en outre, que nous avons rencontré des modifications analogues chez quelques-uns de nos témoins.

Le gros intestin présente une structure normale dans la quasi-totalité des cas, et nous n'avons jamais rencontré à son niveau — non plus qu'au niveau de l'intestin grêle — de métaplasies malpighiennes.

### D. MODIFICATIONS OBSERVÉES AU COURS DE LA SURVITAMINOSE A.

Nous avons examiné, comme pour les animaux carencés, différents niveaux du tube digestif (langue, œsophage, estomac, duodénum, jéjunum, iléon, cæcum, côlon et rectum).

Nous n'avons pas observé de lésions nettes dans ces diverses régions. Tout au plus, avons-nous rencontré, dans quelques cas, une desquamation un peu plus marquée que normalement, ou même deux ou trois ulcérations, au niveau de l'intestin grêle. Nous avons déjà signalé le caractère très contingent de ces phénomènes et nous n'y reviendrons pas.

Nous pouvons donc dire que, dans l'ensemble, le tube digestif de nos Rats soumis à la survitaminose A présentait une structure normale.

IV

# DISCUSSION ET CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au cours de cette étude sur l'histophysiologie de la vitamine A, nous nous sommes efforcé de passer en revue les diverses modifications décrites lors d'avitaminoses ou de survitaminoses A, apportant notamment notre contribution personnelle par nos recherches sur le tube digestif.

Nous allons maintenant résumer et discuter nos expériences, puis, à la lumière des travaux antérieurs et des nôtres, nous essaierons d'élucider ce qui paraît en résulter pour la connaissance du rôle de la vitamine A. Remarquons, dès à présent, que le phénomène qui s'avère le plus riche en faits d'expérience est l'avitaminose A.

## I. RÉSUMÉ ET DISCUSSION DE NOS RECHERCHES PERSONNELLES.

Notre étude a plus particulièrement porté sur le *tube digestif* lui-même, et non pas sur l'ensemble de l'appareil digestif. Nous avons, en effet, écarté de nos observations l'appareil dentaire, sur lequel de très nombreuses publications semblent avoir épuisé l'essentiel de la question. Nous ne nous sommes pas occupé des glandes annexées au tube digestif; les glandes salivaires ont fait l'objet de travaux abondants, qui paraissent concorder dans leurs conclusions. En ce qui concerne le pancréas exocrine et surtout le foie, il s'agit là d'organes très délicats quant à l'interprétation des images obtenues, qui n'ont pas encore donné de résultats nets et qui mériteraient, à elles seules, maintes recherches supplémentaires.

Nous nous sommes attachés spécialement à l'étude du tube digestif, parce qu'on trouve à son niveau plusieurs variétés de tissus épithéliaux, ces tissus épithéliaux auxquels le nom de la vitamine A semble depuis déjà longtemps lié.

Nous avons tout d'abord étudié la *structure normale* du tube digestif du Rat. Notre attention a été attirée par plusieurs caractères un peu particuliers de cette structure, que nous avons observée dans son détail.

Déjà, la cavité bucco-pharyngée nous a montré un aspect spécial, qu'on ne rencontre chez l'Homme que dans des conditions pathologiques : la présence d'un épithélium malpighien comportant une kératinisation permanente, bien individualisée, et que l'on retrouve sur toute l'étendue de la muqueuse bucco-pharyngée, ainsi que sur celle de l'œsophage.

Nous avons ensuite décrit l'estomac, caractérisé par la juxtaposition de deux parties bien différentes. L'une est dépourvue de structure glandulaire : c'est le pro-estomac, où nous avons insisté sur l'allure bien spéciale de la couche cornée qui revêt la surface de sa muqueuse malpighienne; cette couche cornée possède, en effet, un dessin irrégulier, hérissé de papilles, dont on peut penser qu'elles contribuent au malaxage des aliments. La seconde partie de la poche gastrique, ou post-estomac, nous a montré la présence de trois types classiques de muqueuses : la muqueuse cardiale, très peu développée; la muqueuse fundique, particulièrement intéressante avec ses glandes fundiques, comportant, en dehors des classiques cellules bordantes et principales, une troisième catégorie de cellules dans la région moyenne, qui sont des cellules muqueuses vraies, comme nous l'ont montré leur morphologie et les réactions fortement positives du muci-carmin et du bleu de toluidine; enfin la muqueuse pylorique, composée de glandes à sécrétion muqueuse.

L'intestin grêle nous a présenté une seule particularité, qui méritait d'être signalée : la zone des glandes de Brunner, située dans la portion toute proximale du duodénum, comporte des cellules de type exclusivement séreux.

Après avoir ainsi décrit la structure normale du tube digestif du Rat, nous avons procédé à l'étude des *modifications* qui pouvaient survenir *au cours de l'avitaminose et de la survitaminose A*.

Nous avons déjà exposé et discuté les conditions techniques dans lesquelles nous nous sommes placé.

Au point de vue purement *physiologique*, nous avons obtenu des résultats assez peu homogènes, en ce qui concerne l'évolution des poids de nos divers animaux carencés, les uns ayant vu leur

croissance freinée, puis leurs poids diminuer, dans des délais assez brefs, les autres n'ayant manifesté ces effets que plus tardivement. Cependant, le résultat final, quand nous l'avons attendu, nous a paru suffisamment net pour que nous nous soyions cru autorisé à considérer nos animaux en état de carence. Il nous a semblé également permis de penser que la carence réalisée était bien une carence en vitamine A, puisque nous avons utilisé une méthode classique, mise au point et pratiquée, à maintes reprises, par nombre d'auteurs qualifiés. Nous savons trop, toutefois, combien sont nombreuses les inconnues dans les phénomènes biologiques, pour ne pas émettre, par principe, de prudentes réserves à ce sujet. Un travail récent nous a paru spécialement intéressant à cet égard, par les nouveaux problèmes qu'il soulève (Boer). Nous ne pouvons, d'ailleurs, être rigoureusement certains d'avoir réalisé une carence absolue en vitamine A; nous pensons cependant avoir au moins obtenu une très forte déficience en vitamine A.

Nous ne sommes pas étonné, par ailleurs, de l'inconstance de signes macroscopiques de l'avitaminose A, tels que la xérophtalmie : nous n'en avons remarqué dans nos expériences qu'à quelques reprises, et elle était seulement d'allure très prononcée chez deux de nos animaux. La xérophtalmie survient, en effet, selon la plupart des auteurs dont nous avons pu consulter les travaux, de manière très variable suivant les souches de Rats : les nôtres se sont avérées nettement résistantes à cet égard. Ajoutons, d'ailleurs, que l'on admet très généralement qu'il n'y a aucune corrélation obligée entre les diverses lésions rencontrées au cours de l'avitaminose A : ainsi que nous l'avons constaté nous-même, un animal peut fort bien présenter une métaplasie malpighienne au niveau du tractus urinaire, par exemple, et ne montrer aucune lésion oculaire, ou inversement.

Remarquons, d'ailleurs, pour terminer cette discussion sur le comportement de nos animaux carencés, que leur état général s'est maintenu bon pendant longtemps, le plus souvent, et s'est gravement altéré lors de la chute de poids : l'animal présentait alors l'aspect caractéristique, fréquemment décrit, dans ces états carenciels terminaux; il demeurait amaigri, sans vivacité, dans un coin de sa cage, le poil terne et hirsute.

En ce qui concerne nos Rats soumis à la survitaminose A, leur état général a été excellent pendant presque toute la durée de

l'expérimentation. Nous n'avons rien à mentionner de particulier, si ce n'est, vers la fin, une diminution de leur vivacité. Nous n'avons observé ni hémorragies visibles, ni fractures, ni priapisme, ni énophtalmie, comme quelques auteurs l'ont décrit chez des Rats dont le poids était, d'ailleurs, inférieur à celui des nôtres. Ceci n'est pas pour nous surprendre outre mesure, puisque nous avons utilisé des doses qui sont inférieures au moins de moitié à celles employées par la plupart des auteurs dont nous avons pu consulter les travaux. Comme nous l'avons dit, nous avions voulu ainsi tenter d'éviter une action pharmacodynamique trop brutale du produit injecté. Il est à remarquer, cependant, que le poids de nos Rats soumis à la survitaminose A est assez vite resté à des chiffres à peu près constants, et que ce plateau, longtemps maintenu, a commencé à s'infléchir vers des valeurs inférieures, lors de la période terminale.

Dans le domaine *histologique*, nous avons observé, au niveau du tube digestif, de nettes modifications au cours de l'avitaminose A, alors que la survitaminose A, aux doses citées, ne nous a montré aucun effet notable.

Nous résumons ici rapidement quels ont été nos résultats au sujet de l'avitaminose A.

Nous n'avons pas rencontré de changements importants au niveau de la langue.

Par contre, l'œsophage s'est révélé intéressant à étudier. Nous faisons remarquer à ce propos, que, à notre connaissance, l'œsophage n'avait jamais été mentionné lors d'études histophysiologiques sur l'avitaminose A. Nous avons décrit d'importantes lésions d'atrophie de toutes les couches de l'épithélium malpighien, accompagnées de troubles nets de la kératinisation (disparition quasi-totale de la kératohyaline, kératine atypique, floue, lamelleuse, modifiée dans ses affinités tinctoriales). Nous n'avons jamais observé d'hyperkératose ou de papillomatose.

Les lésions du pro-estomac sont très voisines de celles de l'œsophage, et nous n'y reviendrons pas. Nous insistons cependant sur la modification de la couche cornée, qui perd ses papilles caractéristiques, et sur l'atrophie considérable de l'épithélium, dans les stades avancés de la carence. Nous n'avons jamais rencontré de papillomatose, ni d'hyperkératose; à propos de ce dernier aspect histopathologique, disons que si la couche cornée

apparaît parfois plus haute que normalement, il ne s'agit cependant pas d'hyperkératose, car la kératine n'est pas épaissie, mais altérée, lamelleuse, hétérogène, et la kératohyaline a presque totalement disparu.

Au niveau du post-estomac, les glandes fundiques sont grêles, étroites, l'acidophilie des cellules bordantes est diminuée, le cytoplasme, moins homogène. Cependant, la sécrétion muqueuse ne paraît nullement altérée. Il convient de signaler une fréquente prolifération fibroblastique du chorion, accompagnant une nette atrophie des culs-de-sac glandulaires. Nous n'avons jamais rencontré d'ulcérations, ni de métaplasies malpighiennes.

Les lésions survenues, dans certains cas, au niveau de l'intestin grêle, sont d'interprétation délicate. Il y a, très souvent, une exagération de la desquamation de la muqueuse intestinale. Cette desquamation, chez le sujet normal, ne porte guère que sur le sommet des villosités ou sur la partie superficielle de la muqueuse située entre les villosités. Lorsque cette desquamation devient excessive, on assiste à une nécrose de toute la villosité, et c'est, le plus souvent, la majorité de la muqueuse qui est atteinte, sur toute une section transversale. Ces lésions, que nous avons rencontrées au cours de l'avitaminose A, ont d'ailleurs un caractère localisé : elles ne s'étendent jamais sur toute la longueur de l'intestin grêle, mais portent soit sur le duodénum, soit sur le jéjunum, soit sur l'iléon. Cependant comme nous avons trouvé quelques lésions analogues chez nos témoins, nous faisons les plus grandes réserves sur leur sigification. Nous n'avons pas observé d'atrophie des glandes de Lieberkuhn, et nous n'avons jamais rencontré de métaplasie malpighienne au niveau de l'intestin grêle.

Le gros intestin est, pratiquement, toujours intact.

Tels sont les résultats de nos recherches sur le tube digestif, au cours de l'avitaminose et de la survitaminose A, chez le Rat albinos.

## II. DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS

A la lumière des travaux antérieurs, que nous avons exposés au second chapitre, ainsi que des nôtres, que nous venons de résumer sommairement et de discuter, nous constatons que de

nombreux organes paraissent en relation avec la vitamine A.

Nous allons essayer, tout d'abord, de déterminer quels sont, parmi chacun de ces organes, les tissus qui semblent plus particulièrement touchés par l'action de la vitamine A.

En ce qui concerne le *tissu conjonctif* proprement dit, nous n'apportons pas de documents essentiels. La vitamine A ne paraît pas favoriser la formation de la trame conjonctive, à la différence de la vitamine C. Bien au contraire, il nous a plutôt semblé que les Rats en avitaminose A présentaient parfois des lésions de sclérose extensive : nous en avons trouvé des exemples, pour notre part, au niveau de la cornée, de la vessie, du fundus. Ce ne sont bien entendu pas des aspects caractéristiques de l'avitaminose A; mais il est toutefois intéressant de signaler ces phénomènes d'involution fibreuse chez des animaux carencés.

On ne trouve pas d'effet démonstratif de l'avitaminose ou de la survitaminose A au niveau du sang. Rien de patent ne ressort des études faites à ce sujet.

Au niveau des *tissus cartilagineux et osseux,* bien que de nombreux travaux aient été effectués, on n'a pas pu élucider le rôle que joue la vitamine A. Ce rôle paraît indiscutable à plusieurs auteurs cependant. Il convient de remarquer que la vitamine A intervient dans l'ossification primaire, enchondrale, et non pas dans l'ossification secondaire, comme il semble découler des travaux réalisés sur l'avitaminose A ou la survitaminose A : retard de croissance osseuse et fractures spontanées sont rencontrés chez des animaux jeunes, en pleine croissance, presque jamais chez les adultes.

Le *tissu musculaire* avait été d'abord étudié, du point de vue vitaminique, à une époque où les diverses vitamines n'étaient pas encore bien individualisées et, par la suite, les lésions décrites ont été rapportées à la carence en vitamine E. Il ne paraît pas y avoir de rôle direct de la vitamine A dans la formation et la vie du tissu musculaire.

Quant aux modifications rencontrées au niveau du *tissu nerveux* du système cérébro-spinal elles semblent peu nettes et nous ne discuterons pas l'interprétation qu'en donnent les auteurs.

Il apparaît, en fin de compte, que les tissus qui semblent le plus influencés par la vitamine A sont les *tissus épithéliaux.*

Reste à essayer de préciser si l'on peut déceler une influence particulière de la vitamine A sur telle ou telle catégorie d'épithéliums.

Les *épithéliums glandulaires* témoignent, dans l'avitaminose A, de lésions difficiles à interpréter, peu nettes ou même simplement secondaires : par exemple, on a décrit des lésions au niveau des acini des glandes salivaires, mais il s'agit là, selon toute évidence, de phénomènes dégénératifs provoqués par le blocage, en aval, de telle ou telle portion de canal collecteur ayant subi une métaplasie malpighienne, dont la desquamation a fini par obstruer la lumière; l'atrophie des culs-de-sac glandulaires fundiques, que nous avons constatée à plusieurs reprises, au cours de nos recherches, peut être interprétée par l'envahissement de la prolifération fibroblastique du chorion; quant aux lésions que certains auteurs ont tenté de déceler au niveau du foie, elles sont d'une interprétation extrêmement délicate, car, dans les cas d'avitaminose A, on se trouve, surtout dans les stades avancés, en face de gros troubles métaboliques, survenant chez un animal en plein amaigrissement, souvent en inappétence et en inanition.

Les *épithéliums d'échange*, comme l'épithélium intestinal, ou ceux des tubes urinifères, ou le revêtement alvéolaire, n'ont pas montré, à notre connaissance, de lésions paraissant nettes et primitives. Si Van Leersum, par exemple, a observé des lésions dégénératives au niveau des tubes contournés, celles-ci étaient bien dues, d'après lui, à l'action mécanique des dépôts lithiasiques qui les obstruaient.

Les *épithéliums de revêtement*, par contre, apparaissent au premier plan, dans les études consacrées à l'action de la vitamine A. Il n'est besoin que de rappeler les travaux relatifs à la peau, aux muqueuses du tube digestif, aux épithéliums de revêtement des canaux excréteurs des glandes, des bronches, de la trachée, des conduits génito-urinaires.

Est-il possible d'établir un rapport entre les lésions ainsi décrites et l'origine embryologique de ces divers épithéliums de revêtement ? Il semble que non. En effet, si les tissus ectodermiques sont largement intéressés, comme au niveau de la peau, par exemple, les tissus d'origine endodermique ne le sont pas moins (tube digestif, vessie, par exemple), et les épithéliums de revêtement de provenance mésodermique sont également en cause, puisqu'on a

décrit, à plusieurs reprises, et sur nombre d'espèces animales, des modifications survenant au niveau d'organes tels que la prostate, les vésicules séminales ou l'utérus.

Peut-on alors tenter de déceler une influence sélective de la vitamine A sur la structure histologique des divers épithéliums de revêtement ? Il est certes classique de dire que les épithéliums stratifiés et, entre autres, ceux du type malpighien sont fortement touchés par l'avitaminose A, mais peut-on en dire autant, par exemple, des épithéliums simples ? Cette question nous paraît très difficile à résoudre. En effet, pour notre part, nous n'avons jamais rencontré de lésions au niveau de tels épithéliums. Des auteurs en ont décrit au niveau de canaux excréteurs glandulaires ou de bronchioles. Mais il semble délicat de conclure de façon sûre, car il est ardu de s'entendre sur ces termes : ces auteurs ne précisent pas s'il s'agit réellement de bronchioles, ou simplement de ramifications bronchiques de petit calibre, et sus-lobulaires, et on ne sait pas exactement si les « canaux excréteurs » des glandes, auxquels ils font allusion sont des segments intercalaires, ou des canaux collecteurs.

Il semble donc, comme Moritz l'avait déjà signalé, que les lésions, rencontrées fréquemment au cours d'avitaminose A, frappent plus volontiers les *épithéliums stratifiés*, ceux qui possèdent une couche génératrice, comme les épithéliums pavimenteux stratifiés de la vessie ou de la cornée, par exemple. Pour nous, cette remarque paraît se vérifier pour une grande part, en ce qui concerne le tube digestif, où nous avons trouvé des lésions particulièrement nettes au niveau de l'œsophage ou du pro-estomac du Rat.

Les lésions que l'on a observées au niveau des épithéliums de revêtement peuvent être à leur tour classées suivant quatre variétés, d'importance ou d'intérêts inégaux.

On a constaté d'abord, classiquement, des *lésions métaplasiques*, et, au premier chef, on a décrit la métaplasie malpighienne. Nous voulons, à ce sujet, critiquer l'abus de langage que semblent faire nombre d'auteurs, surtout les auteurs anglo-saxons, quand ils qualifient la métaplasie malpighienne de spécifique de l'avitaminose A. En effet, la métaplasie malpighienne se rencontre à la suite de bien d'autres causes : on peut obtenir une épidermisation de la muqueuse utérine ou de la prostate par administration pro-

longée de folliculine; on peut encore en voir sur de nombreuses muqueuses, celles des bronches ou du vagin par exemple, comme conséquence d'irritations mécaniques ou d'infections, ou de la présence de tumeurs. Des auteurs auraient, par ailleurs, guéri des lésions de métaplasie malpighienne, survenues lors d'avitaminoses A chez la Rate, au niveau des glandes salivaires, par un traitement aux œstrogènes (JURGENS, PFALTZ). Tout ce que l'on peut dire est que la métaplasie malpighienne survient fréquemment — mais non point du tout obligatoirement — au cours de l'avitaminose A. On peut évidemment se demander si les métaplasies malpighiennes ne proviennent pas toutes d'avitaminoses A locales. Mais il s'agit là d'une hypothèse qu'aucun travail expérimental, à notre connaissance, ne permet de vérifier.

Un autre type de lésion retrouvée dans l'avitaminose A est l'*atrophie*. Certains auteurs ont signalé cette atrophie comme un processus précédant la métaplasie malpighienne. Pour notre part, nous insistons sur le phénomène lui-même, car nous l'avons le mieux constaté là où il ne saurait être question de métaplasie malpighienne, au niveau des épithéliums déjà malpighiens, à l'œsophage et au pro-estomac du Rat. Nous avons décrit cette atrophie en détail, et précisé ses caractères. Cette lésion nous apparaît d'une bonne constance et nous l'avons suivie dans sa formation, au cours de divers stades de la carence.

C'est ensuite des phénomènes d'*hyperplasie* que nous devons nous occuper : certains épithéliums subissent une hyperplasie accompagnée d'une prolifération du chorion, constituant ainsi une papillomatose, particulièrement nette au niveau du pro-estomac du Rat. L'importance considérable des travaux effectués nous oblige à nous appesantir sur cette question. On a vu, précédemment, comment FIBIGER avait découvert, le premier, en 1913, la papillomatose du pro-estomac du Rat, rapportant cette lésion à l'infestation par *Gongylonema neoplasticum*. On sait également comment des travaux ultérieurs, analysant — à la lumière des découvertes sur les vitamines — ceux de l'auteur danois, avaient montré l'inutilité de cette infestation, pour déclencher la papillomatose, et, au contraire, avaient mis en valeur le rôle de la nutrition. Effectivement, de très nombreux auteurs réalisèrent une papillomatose gastrique, chez le Rat, en soumettant cet animal à un régime carencé en vitamine A : PAPPENHEIMER et LARIMORE,

en 1924; Fujimaki, en 1926; Cramer, en 1927; Passey, Leese et Knox, ainsi que Cox, en 1937; et surtout Fridericia et ses collaborateurs, en 1940, au cours de travaux particulièrement étendus et minutieux.

Pour nous, parmi nos recherches, infiniment plus modestes, d'ailleurs, nous n'avons jamais observé de papillomatose au niveau du pro-estomac de nos Rats carencés, et, qui plus est, nous avons remarqué et décrit de nets phénomènes atrophiques.

Devons-nous nous étonner de ces résultats négatifs, et même contradictoires ? Il semble bien que non. En effet, beaucoup d'auteurs, rappelons-le, n'ont pas obtenu cette papillomatose. Cramer, lui-même, qui avait obtenu, sans aucune difficulté, de la papillomatose lors de ses expériences de 1927, ne put jamais, par la suite, en reproduire chez d'autres Rats. Fridericia et ses collaborateurs, dans toute une série d'expériences, n'en ont pas réalisé. Sugiura, Wolbach et Bessey, en 1924, n'ont trouvé aucun effet au niveau du pro-estomac de Rats en avitaminose A.

Cette divergence de résultats nous paraît trouver son explication dans les études publiées par Fridericia et ses collaborateurs : la papillomatose, pour survenir, obéit très certainement à l'action conjuguée de plusieurs facteurs. Le premier de ces facteurs en cause semble bien être le mode de réalisation expérimentale de l'avitaminose A : Fridericia n'obtenait pas de papillomatose lors de carences brutales et relativement courtes, c'est-à-dire de durée inférieure à 13 semaines; la papillomatose ne survenait que lorsque la carence était maintenue très longtemps, par l'artifice des alternances de régimes déficients et de régimes complets. Nous rappelons, à ce propos, que la durée maximum de nos carences a été de 16 semaines, chiffre très inférieur à ceux des carences prolongées de Fridericia qui s'élevaient à 20, 30 et même 50 semaines pour un grand nombre de lots d'animaux en expérience. Un second facteur qui n'est sans doute pas de moindre importance, est la susceptibilité individuelle : sous cette dénomination, nous le savons fort bien, se dissimule notre ignorance; peut-être, dans certains cas, cependant, la teneur variable du foie en vitamine A est-elle en cause. De toutes façons, ce facteur idiosyncrasique n'est pas niable. Son intervention est continuelle dans le champ des expériences; c'est à elle que l'on est obligé, faute de mieux, de rapporter l'inconstance de symptômes comme la xérophtalmie,

comme la métaplasie malpighienne au niveau de tel ou tel organe; c'est à la susceptibilité individuelle que l'on attribue le fait, bien connu des expérimentateurs, que certains Rats ne peuvent jamais, malgré le régime, être amenés en état de carence, alors que d'autres y viennent avec la plus grande facilité; un troisième facteur en cause dans la production de la papillomatose, est enfin peut-être, la présence d'un virus dans le milieu. Cramer, puis Fridericia n'avaient pas manqué d'évoquer cette hypothèse, qui, bien qu'aucun travail ne soit venu jusqu'à présent la confirmer, n'est pas invraisemblable, si l'on se réfère aux travaux classiques de Shope, sur le papillome du lapin sauvage du Kansas.

Il ne faut, toutefois, pas mésestimer l'influence de l'avitaminose A dans l'apparition de la papillomatose, qu'elle semble favoriser de façon intense : on se souvient que, dans leur dernière série d'expériences, Fridericia et ses collaborateurs ont obtenu dans 22 cas sur 22 le papillomatose, vérifiée par une laparotomie exploratrice, chez des Rats soumis à une très longue carence intermittente de six mois, et que, enfin, les mêmes Rats, remis à un régime normal, avaient vu disparaître leurs papillomes — sauf deux animaux — lorsqu'ils furent autopsiés un an plus tard.

Après avoir ainsi passé en revue les phénomènes d'hyperplasie, nous sommes conduits à mentionner le problème de la *néoplasie*; nous voulons parler de la néoplasie maligne, du cancer. On sait que plusieurs auteurs ont signalé l'apparition de cancers survenant au cours d'expériences d'avitaminoses A sur le Rat (Fibiger, Fujimaki, Fridericia et coll.). Disons d'emblée qu'on ne saurait, sur ce point être assez prudent. Cramer a critiqué le diagnostic de Fujimaki qui s'est avéré par la suite erroné. Les lésions d'hyperplasie papillomateuse, ou de métaplasie, ont souvent une allure monstrueuse, que viennent encore parfois compliquer des ulcérations, et l'interprétation de cas-limites est toujours délicate. On a confondu des métastases avec des métaplasies malpighiennes indépendantes, survenues aux bronches. Cependant, il a été obtenu des lésions d'allure métastatique au niveau de la séreuse péritonéale, des greffes ont été réalisés sur la Souris, et il semble donc bien que là existait du cancer. De toutes façons, il s'est toujours agi de cas isolés, très réduits, eu égard au grand nombre d'animaux expérimentés et le doute subsiste sur un problème dont il est vain, d'ailleurs, de souligner l'intérêt.

*En conclusion,* il paraît être acquis que la vitamine A, considérée sous l'angle de l'histophysiologie, joue un rôle dans la trophicité des épithéliums de revêtement stratifiés, pourvus d'une assise génératrice, et qui sont en voie de continuel renouvellement.

Ce rôle, toutefois, demeure des plus obscurs. On n'a pas pu arriver à déceler de vitamine A au niveau de la cellule elle-même de ces épithéliums de revêtement. On la trouve dans d'autres cellules, localisée, semble-t-il, au chondriome et au nucléole, où elle constituerait, avec le glutathion, un système rédox (JOYET-LAVERNE). Mais nos connaissances sur cette question sont encore pour une très grande part hypothétiques et il paraît probable que, même là où l'action de la vitamine A est le plus vraisemblable, cette action demeure liée à bien d'autres facteurs inconnus.

---

Vu,
*Le Président de thèse :*
CAUJOLLE.

Vu,
*Le Doyen :*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 28 février 1951,
*Le Recteur,*
Président du Conseil de l'Université :
P. DOTTIN.

# DOCUMENTS ICONOGRAPHIQUES

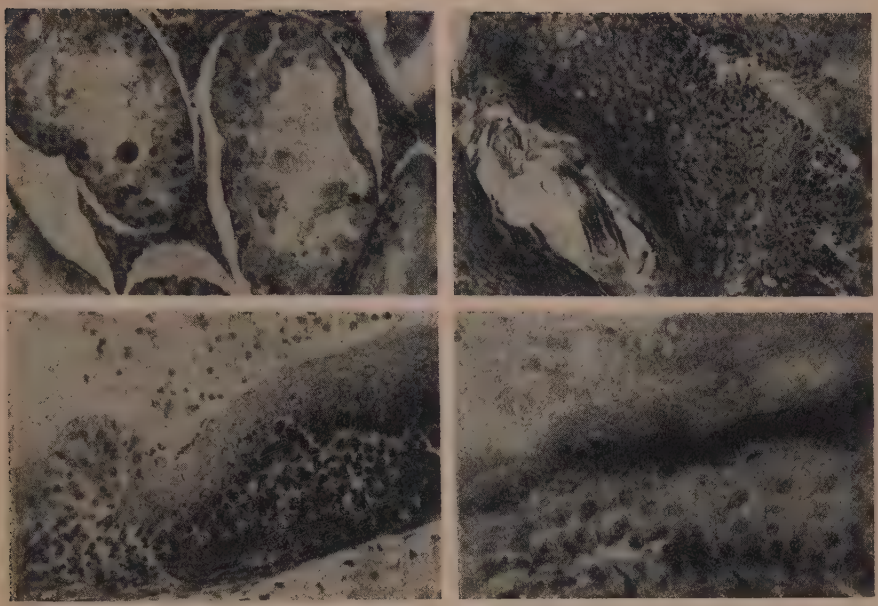


FIG. 1.

En haut à gauche : Testicule de Rat carencé en vit. A; atrophie et dégénérescence des tubes séminifères.

En haut à droite : Métaplasie malpighienne au niveau de la vessie d'un Rat carencé en vit. A.

En bas à gauche : Métaplasie malpighienne au niveau de la trachée d'un Rat carencé en vit. A.

En bas à droite : Mét. malp. au niveau d'un uretère, chez un Rat carencé en vit. A.

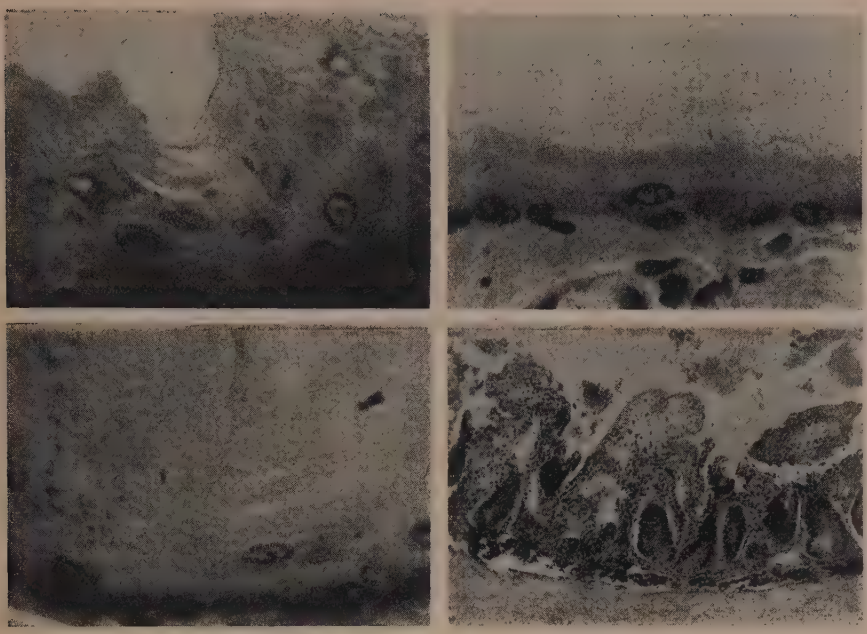


Fig. 2.

En haut à gauche : Epithélium malpighien de l'œsophage du Rat normal.

En haut à droite : Le même épithélium, considérablement atrophié, chez un Rat carencé en vit. A.

En bas à gauche : Epithélium malpighien de l'œsophage d'un Rat carencé en vit. A, où l'on remarque, en outre de l'atrophie épithéliale, un aspect flou et lamelleux de la couche cornée.

En bas à droite : Desquamation extrême et nécroses, au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle, chez un Rat carencé en vit. A; il y a, en un point, disparition des culs-de-sac glandulaires.

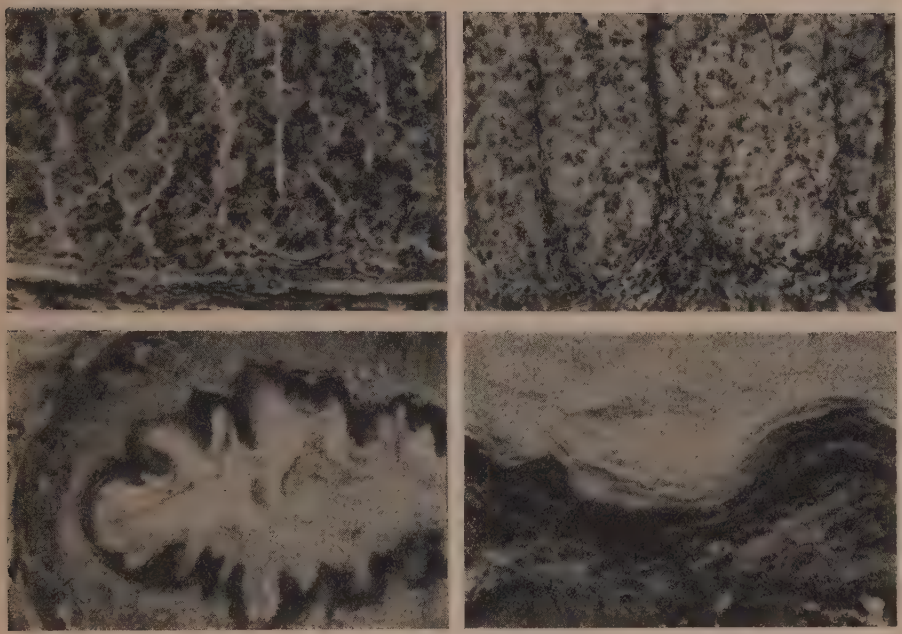


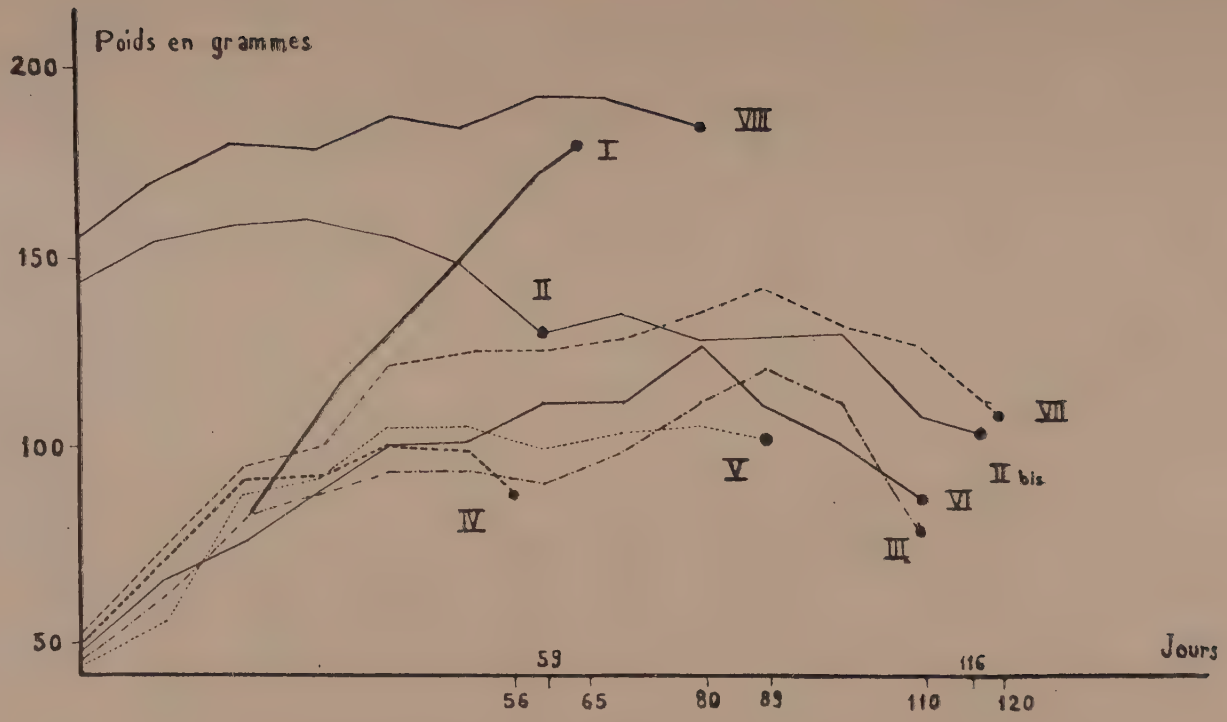
FIG. 3.

En haut à gauche : Glandes fundiques chez un Rat normal.

En haut à droite : Glandes fundiques chez un Rat carencé en vit. A.

En bas à gauche : Epithélium malpighien du proestomac d'un Rat normal.

En bas à droite : Le même épithélium, extrêmement atrophié, chez un Rat carencé en vit. A.




Evolution du poids des divers lots de Rats.

## BIBLIOGRAPHIE


BLACKFAN (K.-D.), WOLBACH (S.-B.). — Vitamin A deficiency on infants. *The Journ. of Pediatrics*, 1933, III, n° 5, pp. 679-706.

BLAIZOT (J.), BLAIZOT (S.). — Essai biologique sur l'activité vitaminique d'un extrait caroténé, retiré de l'huile de palme. *Oléagineux*, 1950, 5, pp. 634-638.

BOER (J.). — Un facteur nouveau, présent dans le beurre d'été, activant la croissance chez le Rat. *Exp. ann. Bioch. Méd.*, 1948, IX, pp. 97-125.

BOLLER (R.). — Uber die Behandlung verschiëdener Magenkrankheiten mit vitamin A (Vogan), 1936, *Ztschr. G. Klin. Med.*, 130, pp. 163-177; 1936, *Klin. Wchnschr.*, 15, p. 685.

BONAFOS (M.), GARES (R.), ASSUS. — Vitamine A et biologie du vagin. *Gynécol. Obstétr.*, 1948, t. 47, n° 6, pp. 778-781.

BRUGSCH (H.). — Die Keratomalaziegefahr und ihre frühzeitige Erkeranung durch Kolpokeratosetest nach Hohlweg oder rektalen Epithelabsbrich (Rektokeratosetest) beim Säugling. *Dtsch. Gesdh. Wes.*, 1948, 3, pp. 341-342.

BURRIL (M.-W.), GREENE (R.-P.). — Vitamin A and the vaginal response to sex hormones (Estrogens), in the Rat. *Endocrinology*, 1939, 28, pp. 765-766.

CHEVALLIER (A.), CHORON (Y.). — Recherches sur la présence de la vitamine A et de la substance A′ dans le tissu hépatique. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 118, p. 159.

CHEVALLIER (A.), CHORON (Y.). — Sur la détection de la vitamine A dans le sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 118, p. 889.

CHEVALLIER (A.), CHORON (Y.). — Sur la teneur du foie en vitamine A et ses variations. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 1223.

CHEVALLIER (A.), MANUEL (S.). — Recherches sur la fixation de la vitamine A dans le foie chez le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1944, t. 138, p. 348.

CORNIL (L.), CHEVALLIER (A.), PAILLAS (J.-E.). — Etude histologique des lésions expérimentales de la survitaminose A chez le Cobaye. *Ann. Anat. Path.*, 1939, t. 16, p. 74.

CORNIL (L.), CHEVALLIER (A.), PAILLAS (J.-E.), M^lle CHOUQUET (J.). — Sur les modifications de l'hypophyse dans les hyper et les hypovitaminoses A, *Ann. Anat. Path.*, 1939, t. 16, p. 83.

COX (A.). — Site of vitamin A storage on the liver. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1941, t. 47, pp. 333-336.

COX (A.). — Magenveränderungen bei Ratten bei A-Avitaminose, *Beitr. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1937, t. 98, pp. 362-374.

Cramer (W.). — Pappillomatosis on the forestomach of the Rat and its bearing on the work of Fibiger. *Amer. Journ. of Cancer.*, 1937, t. 31, n° 4, pp. 537-555.

Cubertier (S.). — Sur les accidents toxiques causés par de fortes doses de vitamine A. Etude chez l'animal et l'enfant. *Thèse Médecine*, Paris, 1949.

Davies, Moore. — Interaction of vitamins A and E. *Nature* (London), 1941, t. 174, p. 794.

Drummond (J.-C.), Bell (M.-E.), Palmer (E.-T.). — Observations on the absorption of carotene and vitamin A. *The British Med. Journ.* (of the *B. M. A.*), 1935, t. I, pp. 1208-1210.

Dye (M.), Bateman (I.), Porter (T.). — The effect of the level of protein in the diet on the utilization of vitamin A. *J. Nutrit.*, 1945, t. 29, pp. 341-347.

Dyer, Roe. — The relation of nutrition to gastric function; the effect of vitamin A deficiency. *Amer. Journ. digest. Dis.*, 1941, t. 8, pp. 333-337.

Edisbury (J.-R.), Morton (R.-A.), Simpkins (G.-W.), Lovern (J.-A.). — The distribution of vitamin A and factor $A_2$. *Bioch. Journ.*, 1938, t. 32, pp. 118-140.

Von Euler (H.). — Les vitamines du type caroténoïdes. 6e *Conseil de Chimie Solvay*, Bruxelles, 1938.

Von Euler (H.), Amlstrom (C.-G.), Skarzynski. — Einfluss des Vitamins A aüf epithelials Gewebe and auf die Entwicklung von Tumoren. *Arkiv för Kemi, mineralogi och geologi*, 1944, t. 17A, fasc. 6, p. 9.

Follis (R.-H.). — The pathology of nutritional disease, *Blackwell Scient. Publ.*, Oxford, 1948.

Friderica (L.-S.), Gudjonsson, Vimtrup, Clemmesen (S.), Clemmesen (J.). — Stomach lesions in Rats kept on diets deficient in vitamin A. *Amer. Journ. of Cancer*, 1940, t. 39, n° 1, pp. 61-69.

Griffith, Farris. — The Rat in laboratory investigation. Philadelphia, 1942.

Guerrant (N.-B.). — Does the U.S.P. vitamin-A deficient diet require supplementation with ascorbic acid ? *Science U. S. A.*, 1948, 108, p. 744.

Guerrant (N.-B.). — Influence of age and of vitamin A intake on the storage of vitamin A in the liver of the Rat. *J. Nutrit. (U. S. A.)*, 1949, 37, n° 1, pp. 37-51.

Heilbron, Jones, Bacharach. — The Chemistry and Physiology of vitamin A. In « Vitamins and Hormones », Harris and Thimann, 1944, II, pp. 156-213.

Hohlweg (E.). — Colpokératose due à une carence en vitamine A chez l'Homme. *Dtsch. Gesdh. Wes.*, juin 1948, 3, pp. 339-341.

Javillier. — La vitamine A et ses provitamines. *Exp. ann. Bioch. Méd.*, série I, 1938, pp. 106-120.

JAVILLIER, MEUNIER, RAOUL. — Nouvelles contributions à la connaissance de la vitamine A et de l'avitaminose A. *X^e Congreso Internazionale di Chimica*, Roma, 1938.

JOHNSON (M.-L.). — The effect of vitamin A deficiency upon the retina of the Rat. *Journ. of Exp. Zool.*, 1939, 81, pp. 67-79.

JONSSON (G.), OBEL (A.-L.), SJOBERG (K.). — Skorbut als Sekundärerscheinung bei A-Avitaminose. II, *Z. Vitaminf.*, 1944, 15, n° 1-2, pp. 115-140.

JOYET-LAVERGNE (Ph.). — Sur la technique de la recherche de la vitamine A en cytologie et en histologie. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, 126, p. 650.

JURGENS, PFALTZ. — Speicheldrüsenerkrankungen als Mangelsymptome bei avitaminotischen Ratten und ihre Heilung durch Vitamine und Follikelhormone, « *Jubilee volume dedicated to E. C. Barrel* », Basle, 1946, pp. 45-46.

KRAKOWER (C.), AXTMAYER. — Effect of α-tocophérol on lesions of skeletal muscles in Rats on vitamin A deficient diets (Puerto-Rico), *Proc. Soc. exp. Biol. New-York*, 1940, 45, pp. 483-586.

KUNCZ. — Modifications histologiques chez des Rats femelles impubères à la suite d'une avitaminose A. *Klin. Wochenschr.*, 1942, t. 21, n° 50, pp. 1102-1106.

KUNCZ. — Modifications histologiques chez des Rates impubères soumises à un régime exempt de vitamine A et $B_2$. *Klin. Wochnschr.*, 1943, t. 22, n° 44-45, pp. 672-674.

LAMOTTE-BARILLON (S.). — Les vitamines lipo-solubles. La vitamine A. *Sem. Hôp.*, 1949, t. 1, p. 865.

LAWLER. — Relation entre la vitamine A et l'immunité à l'infestation par les Strongylidés. *Amer. Journ. Hyg. Sect. D.*, 1941, t. 34, pp. 65-72.

LIVIERATOS, DERVENAGAS, ANDRIOTAKIS. — La vitamine A et le β-carotène dans les affections du foie. *Presse Médicale*, 1950, t. 58, n° 35, p. 614.

MAISIN. — Cancer (relation avec la vitamine A). « *Cancer* », t. II, chap. VII, pp. 233-238.

MATET (M^me A.), MATET (J.). — Régimes au charbon actif et avitaminose A précoce. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1945, t. 27, pp. 513-518.

MAYER, KREHL. — Scorbutic symptoms in vitamin A deficient Rats. *Arch. Bioch. U. S. A.*, 1948, t. 16, p. 313.

MAYER, KREHL. — The relation of diet composition and vitamin C to vitamin A deficiency, *J. Nutrit. U. S. A.*, 1948, t. 35, p. 523.

MELLANBY (E.). — Vitamin A in bone growth : the reversibility of vitamin A deficiency changes. *Journ. of Physiol.*, 1947, t. 105, pp. 382-399.

MEUNIER (P.), VINET (A.). — Chromatographie et mésomérie. Masson, éd., 1947, pp. 69-94.

MOORE (T.), WANG (Y.-L.). — Hypervitaminosis A. *Biochem. Journ.*, 1945, t. 39, n° 3, pp. 222-228.

MORITZ (W.). — Das Vitamin A als Differenzierungstremmer des gesamten Epithels. Zeitschrift für Anatomie und Entwicklungsgeschichte, 1942, t. 112, n° 2, p. 19.

MOULT. — Histopathology of Rat skin in avitaminosis A. *Arch. Derm. Syph.*, 1943, t. 47, pp. 768-777.

MOURIQUAND (G.). — Vitamines, avitaminoses et problèmes stomatologiques. *Sem. Hôp.*, 1949, p. 3757.

NYLUND, WITH. — Le besoin en vitamine A des animaux à sang chaud et de l'Homme. *Vitamin und Hormon*, 1942, t. 2, n° 7, p. 20.

OCANA (T.). — Etude histologique des effets produits par de hautes doses de carotène de lipides de carottes et de vitamine A. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. 120, p. 267.

PAGE (R.-C.), BERCOVITZ (Z.). — The absorption of vitamin A in chronic ulcerative colitis. *J. Amer. Dis.*, 1943, t. 10, n° 174, p. 7.

PAPPENHEIMER (A.-M.), LARIMORE (L.). — The occurence of gastric lesions in Rats. *Journ. of exper. med.*, 1924, t. 40, pp. 719-732.

PASSEY (R.-D.), LEESE (A.), KNO (J.-C.). — The failure to induce carcinoma on the stomach in Rats by Gongylonema neoplasticum (FIBIGER). IInd International Congress of scientific and social campaign against cancer (Bruxelles), 1937, vol. II, pp. 83-85.

POLONOVSKI. — Biochimie Médicale, 1948.

POPPER (H.). — Distribution of vitamin A in tissue as vizualized by fluorescence microscopy. *Physiological Reviews*, 1944, t. 24, pp. 205-224.

POPPER (H.). — Histologic distribution of vitamin A in human organs under normal and under pathologic conditions. *Arch. of Pathol.*, 1941, t. 31, pp. 766-803.

POPPER (H.), GREENBERG. — Visualization of vitamin A in Rat organs by fluorescence microscopy. *Arch. of Pathol.*, 1941, t. 32, pp. 11-32.

PUGSLEY (L.-I.), WILLS (G.), GRANDALL (W.-A.). — The biological assay of vitamin A by means of its influence on the cellular contents of the vagina of Rats. *Journ. of Nutrit.*, 1944, t. 28, pp. 365-379.

RAOUL (Y.). — Problèmes particuliers posés par la recherche et le dosage des Vitamines dans l'organisme. *Exp. ann. Bioch. Med.*, 1944, t. IV, p. 107.

ROSENBERG (H.-R.). — Chemistry and physiology of the Vitamins (The group of vitamins A). *Interscience Publishers*, New-York, 1945.

SAMARAS (S.-C.), DIETZ (N.), MINGERTY (D.-J.). — Growth of organs in relation to vitamin A deficiency. *Amer. Journ. Physiol.*, 1949, t. 159, n° 3, p. 588.

SAUER (M.-E.). — A demonstration of nerve fibers in the metaplastic epithelium of vitamin A deficiency. *Anat. Records*, 1939, t. 73, suppl. 2, p. 73.

SHERMAN (H.-C.), CAMPBELL (H.-L.). — Stabilizing influence of liberal intake of vitamin A. *Proc. nat. Acad. Sc. Washington*, 1945, t. 31, pp. 164-166.

Steiger. — Mikrochemischer Nachweis des Karotins. *Mikrokosmos*, 1941, t. 34, p. 121.

Stryker (W.-A.), Janota (M.). — Vitamin A deficiency and intestinal permeability to bacteria and toxin. *Journ. Inf. Dis.* (*U. S. A.*), 1941, t. 69, p. 243-245.

Studer (A.), Frey (J.-R.). — Ueber Hautveranderungen der Ratte nach grossen oralen Dosen von Vitamin A. *Schweiz. med. Wschr.*, 1949, t. 79, n° 17, pp. 382-384.

Sugiura (K.). — The relation of diet to the development of gastric lesions in the Rat. *Cancer Research*, 1942, t. 2, pp. 770-775.

Tarantino (C.). — Sul significato di alcuni depositi tissulari di vitamina A. *Arch. Sperim.* (*Ital.*), 1946, t. 98, pp. 113-119.

Truscott (B.-L.), Sadhu (D.-P.). — Effect of hypervitaminosis A and of reticulo-endotheial system blockade on the thyroïd. *Anat. Record*, 1948, t. 100, p. 719.

Van Dyke (J.-H.). — Neoplasia in aged Rats following early vitamin A deficiency. *Anat. Record*, 1946, t. 94, p. 528.

Van Leersum (E.-C.). — Rapport au *Congrès de la lithiase urinaire*, Vittel, 1931.

Visscher (M. de). — La régulation hormonale du métabolisme et la vitamine A. *Thèse Louvain*, 1946.

Wendt (H.), Konig (D.). — Vitamin A und reticuloendotheliales System der Leber. *Klin. Wchnschr.*, 1937, t. 16, p. 1253.

Weslaw (W.), Wronski (B.), Wroblewski (A.), Wroblewski (B.). — Symptomatologie und Verlauf A-Hypervitaminose bei Ratten infolge enteraler, subcutaner und percutaner Darreichung von Vitamin A Konzentraten; perorale und subcutane Verabreichung des Vitamin A. *Klin. Wchnschr.*, 1938, t. 17, n° 1, pp. 777-879.

Wilson (J.-G.), Warkany (J.). — Epithelial Keratinization as Evidence of Fetal Vitamin A deficiency. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1947, t. 64, pp. 419-422.

Wilson (J.-G.), Warkany (J.). — Malformations in the genito-urinary tracts induced by maternal vitamin A deficiency, in the Rat. *Amer. Journ. of Anat.*, 1948, t. 83, pp. 357-408.

Wolbach (S.-B.), Bessey (O.-A.). — Tissue changes in vitamin deficiencies. *Physiol. Reviews*, 1942, t. 22, pp. 233-289.

Wolbach (S.-B.), Howe (P.-R.). — Vitamin A deficiency in the Guinea-pig. *Arch. of Pathol.*, 1928, t. 5, pp. 239-253.

Wolbach (S.-B.), Howe (P.-R.). — Tissue changes following deprivation of fat soluble A-vitamin. *Journ. of exper. med.*, 1925, t. 42, pp. 753-777.

Wolbach (S.-B.), Howe (P.-R.). — Epithelial repair in recovery from vitamin A deficiency. *Journ. of exper. Med.*, 1933, t. 57, pp. 511-526.

Ypsilanti (H.). — Uber den Einfluss des Vitamin A auf die weisse Maus. *Klin. Wochensch.*, 1935, t. 1, p. 90.

ZAHLER (H.). — Uber das Verhatten der Hoden und Hypophysen A-avitaminotischer Ratten und ihre Beeinflussbarkeit durch androgenen Wirkstoff. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin,* 1947, t. 314, pp. 45-61.

ZUCKER (T.-F.), BERG (B.-N.), ZUCKER L.-M.). — Nutritional effects on the gastric mucosa of the Rat lesions of the fundus and rumen. *J. Nutrit.,* 1945, t. 30, pp. 319-331.

## TABLE DES MATIERES


AVANT-PROPOS. . . . . 7

INTRODUCTION. . . . . 9

PLAN GÉNÉRAL. . . . . 11

PREMIÈRE PARTIE : *Généralités sur la vitamine A*. . . . . 13

Propriétés physico-chimiques. . . . . 14

Répartition. . . . . 15

Métabolisme. . . . . 15

Rôle de la vitamine A. . . . . 17

1. Etude sur le normal. . . . . 17

2. La carence. . . . . 18

3. L'hypervitaminose. . . . . 20

DEUXIÈME PARTIE : *Histophysiologie de la vitamine A*. . . . . 23

1. Peau et phanères. . . . . 23

2. Système osseux. . . . . 25

3. Appareil respiratoire. . . . . 25

4. Appareil urinaire. . . . . 27

5. Appareil génital mâle. . . . . 28

6. Appareil génital femelle. . . . . 31

7. Glandes endocrines. . . . . 33

8. Système nerveux. . . . . 35

9. Organes des Sens. . . . . 36

10. Sang, rate, muscles. . . . . 36

11. Appareil digestif. . . . . 37

A. Glandes digestives. . . . . 37

B. Tube digestif. . . . . 40

TROISIÈME PARTIE : *Recherches personnelles*. . . . . 47

Techniques et matériel utilisés. . . . . 47

Rappel histologique de la structure normale du tube digestif chez le Rat Albinos. . . . . 50

Modifications observées au cours de l'avitaminose A. . . . . 58

Modifications observées au cours de la survitaminose A. . . . . 62

Quatrième Partie : *Discussion et conclusions générales*..... 63
I. Résumé et discussion des recherches personnelles..... 63
II. Discussion générale et conclusion..... 67

Documents iconographiques..... 75

Bibliographie..... 85

Les Artisans de l'Imprimerie DOULADOURE, 9, rue des Gestes, Toulouse